INTER-MEMO

CANCEROLOGIE

Jean-David ZEITOUN
Jérémie LEFEVRE

VG
Editions Vernazobres-Grego

Inter mémo de cancérologie

UMVF
Université Médicale Virtuelle Francophone

INTERNAT - MEMOIRE

Fiches de synthèse illustrées

Cancérologie

Jean-David ZEITOUN
Jérémie LEFEVRE



Table des matières

N°138. Cancer : épidémiologie, cancérogenèse, développement tumoral, classificatio

Décrire l'épidémiologie des 5 cancers les plus fréquents au plan national chez l'homme et la femme (incidence, prévalence, mortalité) ; expliquer leurs principaux facteurs de cancérogenèse et les conséquences sur la prévention

Décrire l'histoire naturelle du cancer

Expliquer les bases de classifications qui ont une incidence pronostique

N°139. Facteurs de risque, prévention et dépistage des cancers

Expliquer et hiérarchiser les facteurs de risque des cancers les plus fréquents chez l'homme et la femme

Expliquer les principes de prévention primaire et secondaire

Argumenter les principes du dépistage du cancer

N°140. Diagnostic des cancers : signes d'appel et investigations para-cliniques ; stadification ; pronostic

Décrire les principes du raisonnement diagnostique en cancérologie

N°141. Traitement des cancers : chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie, hormonothérapie. La décision thérapeutique multidisciplinaire et l'information du malade.

Décrire les grands principes des traitements en cancérologie et expliquer la nécessité d'une décision multidisciplinaire en tenant compte de l'avis du patient

Expliquer les effets secondaires les plus fréquents et les plus graves des traitements, leurs signes d'appel et leur prévention

N°142. Prise en charge et accompagnement d'un malade cancéreux à tous les stades de la maladie. Traitements symptomatiques. Modalités de surveillance. Problèmes psychologiques, éthiques et sociaux.

Expliquer les principes de la prise en charge globale du malade à tous les stades de la maladie en tenant compte des problèmes psychologiques, éthiques et sociaux

N°143. Agranulocytose médicamenteuse : conduite à tenir.

Diagnostiquer une agranulocytose médicamenteuse

Identifier les situations d'urgence et planifier leur prise en charge

N°144. Cancer de l'enfant : particularités épidémiologiques, diagnostiques et thérapeutiques.

Expliquer les particularités épidémiologiques, diagnostiques et thérapeutiques des principaux cancers de l'enfant.

Les localisations d'organes suivantes sont des modèles d'application des principes généraux Ces tumeurs seront envisagées dans le cadre du module de cancérologie ou dans un autre module selon l'organisation propre à chaque unité de formation et de recherche. Selon les localisations, seront envisagées les tumeurs bénignes, les lésions précancéreuses et les tumeurs malignes.

N°145. Tumeurs de la cavité buccale et des voies aéro-digestives supérieures.

Diagnostiquer une tumeur de la cavité buccale et une tumeur des voies aéro-digestives supérieures

Table des matières

Sommaire

N°138. Cancer : épidémiologie, cancérogenèse, développement tumoral, classification.

EPIDEMIOLOGIE GENERALE DES CANCERS

Les cancers sont la première cause de mort chez les hommes et la seconde chez la femme +++ → globalement 27 % des décès.

Plus de 240000 nouveaux cancers par an dont :

Les cinq cancers les plus fréquents :

1) Sein
2) Colon-Rectum
3) Prostate
4) Poumon
5) Voies aérodigestives supérieures (lèvres bouche pharynx)

Homme *: prostate › poumon › colon › voies aérodigestives supérieures › vessie*
Femme *: sein › colon › endomètre › col utérin › ovaire*

Evolution de la mortalité des cancers :

Régression :

- Cancer de l'estomac → conservation des aliments meilleure
- Cancer du col de l'utérus → meilleur dépistage +++
- Lymphomes, Hodgkin, cancer du testicule, du colon → meilleure prise en charge

Augmentation :

- Cancers de prostate et du sein → vieillissement de la population
- Cancers du poumon et de la vessie → tabagisme (chez la femme +++)
- Mélanome → habitudes, exposition solaire

L'épidémiologie de chaque cancer sera vue dans les chapitres les concernant.

ETIOLOGIE DES CANCERS : facteurs environnementaux

Ils sont prépondérants dont la cancérogenèse, mais les facteurs génétiques expliquent pourquoi certains patients soumis à ces facteurs environnementaux vont contracter un cancer alors que d'autres non.

33% des cancers sont secondaires à l'ALIMENTATION, 25 % au TABAC, 10 % à l'ALCOOL

ALIMENTATION :

La consommation de graisse animale et l'excès de calories :

- ⇑ risque de cancer du **sein**, **prostate**, **endomètre** et **colon**.

La consommation de fruits et de légumes protège de :

- Cancers **digestifs**, du **poumon**

Aliments salés ou fumés, nitrosamines, nitrites → cancers du **pharynx**, **estomac** et **œsophage**.

Surcharge pondérale → aromatisation → hyper-œtrogénie → cancer de **l'endomètre** et du **sein**

TABAC :

Principal agent carcinogène identifié +

Responsable :

- Cancer du **poumon** +++++++
- Cancer de **vessie** et **rein** +++
- Avec l'alcool : cancer des **VADS**

Hydrocarbures aromatiques +++ (relation dose-effet), goudron, irritation chronique.

Calcul du nombre de paquet-année ++

ALCOOL :

Il n'est pas lui-même directement carcinogène.

Il est impliqué dans :

- Cancers de la bouche, pharynx, œsophage avec le tabac
- Hépatocarcinome sur cirrhose

Irritation chronique, carence nutritionnelle induite et potentialisation du tabac

Potentialisation de la consommation alcool-tabac :
Risque multiplié par 35 pour les cancers des VADS

ETIOLOGIE DES CANCERS : facteurs environnementaux

Agents chimiques :

Agents :	CANCER
Amiante	Plèvre (mésothéliome)
Amines aromatiques, goudrons	Vessie
Amiante, arsenic, chrome, goudrons, nickel, silice, poussières radioactives, ...	Bronches
Benzène, rayons X, arsenic, ...	Hémopathies
Arsenic, suies, goudrons, rayonnements ionisants	Cancers cutanés
Poussière de bois, nickel	Ethmoïde

Agents physiques :

- Rayons ultraviolets → cancers **cutanés** (épithéliaux ou mélaniques). *L'effet cancérigène dépend de la durée d'exposition et du type de peau.*
- Radiations ionisantes (ATCD de radiothérapie, exposition à des radiations (Tchernobyl, ...)→ **leucémies, sein, thyroïde**, **cutanés**, ...
- Brûlure, cicatrice → cancers cutanés (épithéliaux)

Virus :

Virus à ARN ou Rétrovirus :

HTLV-1 → leucémies et lymphomes à cellules T,
HIV → Kaposi, lymphomes, cancer du col, beaucoup d'autres par l'immunosuppression
HHV8 → Sarcome de Kaposi

Virus à ADN :

EBV → lymphome de Burkitt, Hodgkin, cancer du rhino-pharynx
Papovavirus 16 à 18 → cancer du col de l'utérus
VHB → carcinome hépatocellulaire

Médicaments/Iatrogénie :

- Chimiothérapie +++ : cancers induits et notamment les hémopathies
- Hormones sexuelles : cancer du sein, de l'endomètre, Diéthylstilbestrol pour le cancer du vagin
- Immunodépression : cancers solides et lymphomes

ETIOLOGIE DES CANCERS : facteurs génétiques

Ils sont responsables de deux manières dans la cancérogenèse :

- Prédisposition familiale +++++
- Transmission génétique (5 % des cancers)

Syndromes prédisposant aux cancers :

- Polypose adénomateuse familiale, HNPCC : cancer colo-rectal
- Maladie de Von Hippel-Lindau : cancers du rein, système nerveux
- NEM I, NEM II : Cancer du pancréas, surrénales, parathyroïdes, hypophyse
- Rétinoblastome héréditaire
- Maladie de Recklinghausen (système nerveux, peau, ...)
- Trisomie 21 (leucémie aiguës, ...)
- Cancer du sein et/ou de l'ovaire : gènes BRCA 1 ou 2

Les formes familiales héréditaires sont responsables d'environ 5 % des cancers **colo-rectaux**. (Cf chap. Cancer du côlon (génétique))

Les formes héréditaires sont responsables d'environ 40 % des **rétinoblastomes**.

Transmission autosomique dominante par délétion du gène Rb muté.
Le risque de transmission dans les familles à risque est de 40 à 50 % (pénétrance incomplète)

En cas de forme génétique de cancer, il faut :

- S'assurer du consentement éclairé du patient
- Délivrer une information claire au patient.
- Orienter la famille vers une consultation d'onco-génétique.
- Prévoir la surveillance et le dépistage des membres de la famille.
- Parfois le traitement sera préventif (colectomie en cas de PAF) ou curatif (prise en charge des lésions précancéreuses)

CANCEROGENESE

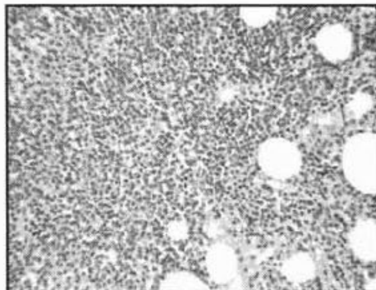
Un cancer devient détectable lorsqu'il a un volume d'environ 1 cm^3 → 10^9 cellules

La cellule cancéreuse possède des propriétés spécifiques :

1. **Capacité de croissance exagérée →** stimulée de façon non physiologique ; *(mécanismes variables : production autocrine de facteurs de croissance ; surexpression des récepteurs pour les facteurs de croissance ; mutation et activation constitutionnelle de ces récepteurs ; activation par mutation, ou hyperexpression, d'un ou plusieurs maillons des chaînes de transduction des signaux mitogènes...)*
2. **Insensibilité aux inhibiteurs physiologiques de la croissance cellulaire** : perte du contrôle de la prolifération cellulaire grâce à : *inactivation des mécanismes de contrôle physiologique du cycle cellulaire (Rb, p53, ...) ; inactivation du récepteur ou de la chaîne de transduction de signaux antiprolifératifs tels que le TGF-β; échappement à la différenciation cellulaire...)*
3. **Echappement à l'apoptose** : la cellule dispose de plusieurs systèmes capables de détecter les anomalies de prolifération cellulaire, les dommages de l'ADN, les anomalies de ségrégation chromosomique et de déclencher l'apoptose. *(les cellules tumorales échappent à l'apoptose par : sécrétion autocrine de facteurs de survie cellulaire (IGF1, IGF2, IL-3), inactivation d'activateurs physiologiques de l'apoptose et en particulier hyperexpression d'inhibiteurs physiologiques de l'apoptose tels que bcl-2 etc..)*
4. **Capacité de se diviser de façon illimitée →** échapper à la mort par sénescence : immortalisation par dérépression du gène de la télomérase, ou activation de mécanismes alternatifs permettant la maintenance des télomères.
5. **Capacité d'induire une néo-angiogenèse →** nécessaire au soutien de la croissance tumorale, par modification de l'équilibre entre activateurs et inhibiteurs de l'angiogenèse.
6. **Capacités d'invasion et de métastases**

Dissémination des cancers :

- **Voie lymphatique** : ganglion proximal → distal → canal thoracique → veine sous-clavière gauche → veine cave supérieure
- **Voie porte** : drainage du tube digestif (de l'estomac au rectum) → foie → veine cave inférieure
- **Voie artérielle** : cancers du poumon → veines pulmonaires → cœur gauche → aorte
- **Voie péritonéale** : ovaires, cancers digestifs ayant franchit la séreuse → cavité péritonéale → les courants de circulation du péritoine expliquent les localisations paracoliques, grand épiploon, coupoles diaphragmatiques, feuillet viscéral jusqu'à la carcinose.
- **Voie pleurale** : envahissement des plexus lymphatiques sous-pleuraux (cancers du sein ou de l'ovaire)



Les modifications génétiques → Cellule cancéreuse :

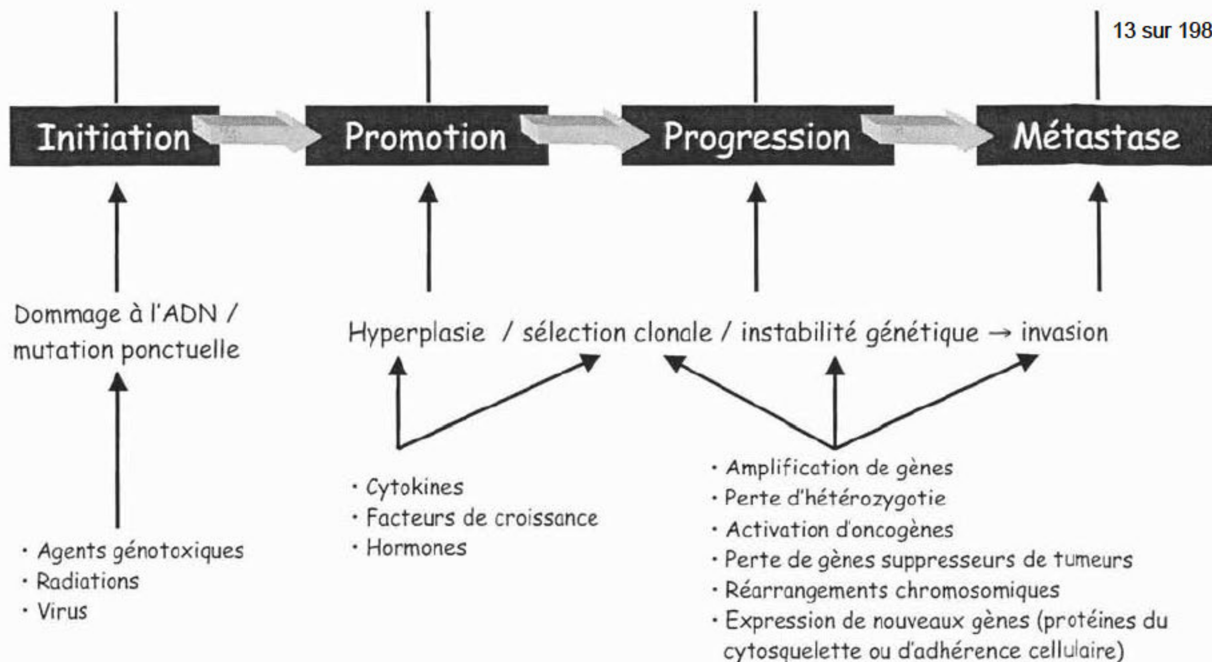
- **Immortalité** : pas d'apoptose
  - Capacité indéfinie de prolifération
  - Réactivation de la télomérase (enzyme)
- **Perte du contrôle des divisions cellulaires :**
  - Perte de l'équilibre entre les molécules institutrices e stimulatrices
- **Pouvoir migratoire :**
  - protéines de la membrane (protéases, ...).
  - néoangiogenèse qui crée la néo-vascularisation indispensable à leur croissance
  - Perte de l'inhibition de contact
  - Envahissement des tissus voisins (sécrétion de protéases, métastases,)

1 cellule saine voit son **génome modifié**, sans que ce phénomène rapide soit suffisant pour produire une cellule véritablement cancéreuse.

Elle va subir l'action d'agents cancérogènes : **les promoteurs.** Processus beaucoup plus long → **cellule cancéreuse.**

Divisions multiples de la cellule cancéreuse.

Migration vers les vaisseaux
Extravasation
Implantation
Néoangiogenèse



Points clés de la cancérogenèse :

Processus long avec **plusieurs étapes**, multifactoriel. Le cancer est précédé d'une phase pré-clinique asymptomatique → mais qui est accessible au dépistage. Chaque étape de la cancérogenèse est conditionnée par des modifications portants sur les gènes.

La capacité migratoire d'un cancer est bien étudiée par l'infiltration des ganglions. L'infiltration lymphatique est un des meilleurs paramètre du diagnostic. Le concept de maladie résiduelle après un traitement curateur justifie les traitements adjuvants.

CLASSIFICATIONS

Classification anatomopathologique :
Elle décrit les tumeurs en fonction de leur tissu d'origine :

Tissu	Tumeur bénigne	Tumeur maligne
Epithélium :		
• Malpighien	Papillome	Cancer épidermoïde
• Glandulaire	Adénome	Adénocarcinome
• Urothélial	Papillome	Carcinome urothélial
Tissu conjonctif :		
• Fibroblastique	Fibrome	Fibrosarcome
• Adipeux	Lipome	Liposarcome
• Musculaire	Leïomyome	Leïomyosarcome
Tissu hématopoïétique		Leucémie, lymphome
Tissu germinal	Tératome	Tératocarcinome
Tissu embryonnaire		Blastome
Neuroectoderme	Nævus	Mélanome

Le plus souvent -ome désigne une tumeur bénigne (exception : myélome et mélanome)

Classification TNM : Elle évalue le pronostic, permet de comparer les résultats thérapeutiques, guide l'indication thérapeutique.

La TNM classique (pré-opératoire) est normalement détaillée : cTxNxMx (c pour clinical), La TNM histologique (sur la pièce) : pTxNxMx.

T : tumeur

Tx : pas de renseignement sur la tumeur
T0 : pas de tumeur
Tis : tumeur in situ
T1, T2, T3, T4 : tumeur selon sa taille et son envahissement local

N : ganglions

Nx : pas de renseignement sur l'envahissement ganglionnaire
N0 : pas de ganglion envahi
N1, N2, N3 : ganglions envahis selon leur localisation ou leur nombre

M : métastases

Mx : pas de renseignement sur les métastases
M0 : pas de métastases
M1 : métastases

CLASSIFICATIONS

Scores histo-pronostics :

- **Sein** : score de Scarff, Bloom, Richardson (SBR) de 1 (favorable) à 3 (mauvais pronostic). Il prend en compte la différenciation cellulaire, les anomalies nucléaires, l'activité des mitoses.
- **Prostate** : score de Gleason : addition des scores des deux contingents cellulaires les plus représentés sur les biopsies de prostate. Chaque score va de 1 (structure homogène et cellules bien différentiées) à 5 (cellules indifférentismes). Le Gleason varie donc de 2 à 10.

Classification sur l'état général du patient :

Echelle de Karnofsky : allant de 0 à 100% avec 11 paliers (100 % : patient normal, asymptomatique, 50 % : a besoin de beaucoup d'aide et de soins médicaux et 0 % : patient décédé)

Perfomans Status de l'OMS :

- **0** : activité normale sans restriction
- **1** : restreint pour des activités physiques importantes, mais patient ambulant et capable de fournir un travail léger
- **2** : ambulant et capable de se prendre en charge, mais incapable de fournir un travail et alité pendant moins de 50 % de son temps
- **3** : capacité de prise en charge propre beaucoup plus limité. Passe plus de 50 % de son temps au lit ou dans une chaise
- **4** : complètement grabataire, incapable de se prendre en charge. Le patient reste totalement confiné au lit ou dans une chaise.

Classification de la maladie résiduelle :

Elle évalue la masse tumorale restante après traitement. Elle a une grande valeur pronostique +++.

Rx → La présence d'une tumeur résiduelle ne peut pas être évaluée
R0 → Absence de tumeur résiduelle
R1 → Tumeur résiduelle microscopique (= présence de tumeur sur les berges de résection chirurgicale à l'examen microscopique)
R2 → Tumeur résiduelle macroscopique en raison d'une exérèse incomplète ou de métastases à distance.

N°139. Facteurs de risque, prévention et dépistage des cancers

Les principaux facteurs de risques de cancer en France sont :

Facteur	Rôle dans les décès par cancer
Nutrition	35 %
Tabac	22 %
Alcool	12 %
Infections	10 %
Vie sexuelle	7%
Expositions professionnelles	4 %
Facteurs géographiques	3 %
Pollution	2 %

Cancers professionnels :

5000 à 8000 cancers par an → cependant, peu sont déclarés ou même indemnisés
Pour être déclarés, ils doivent figurer dans les tableaux de la sécurité sociale.
Le délai entre la dernière exposition et la survenue des symptômes est très important+++

Les principaux organes touchés sont :

- Voies respiratoires +++
- Vessie, peau, moelle osseuse

Ils doivent bénéficier d'une prévention :
→ Collective : normes d'exposition, protection des travailleurs, ...
→ Individuelle : information des travailleurs, surveillance par la médecine du travail.

La prévention des cancers peut être divisée en trois niveaux :

- **Prévention primaire** : elle vise à supprimer l'exposition aux facteurs de risques de cancer avant qu'ils aient induit la maladie
- **Prévention secondaire** : vise à dépister les lésions précancéreuses ou les cancers au début afin que le traitement puisse être curateur
- **Prévention tertiaire** : vise à limiter les complications des cancers une fois la maladie installée

PREVENTION ET DEPISTAGE DES CANCERS

Prévention primaire :

- **Tabac** : arrêter la consommation de tabac, limiter l'exposition des non-fumeurs. Elle passe par les textes de loi (lois Weil, Evin, ...), hausse du prix du tabac, limitation du contenu en goudron, avertissements réguliers par les pouvoirs publics et par les médecins, consultations d'addictologie, substituts nicotiniques
- **Alcool** : interdiction de la publicité pour les alcools forts, campagnes audio-visuelles, consultation d'addictologie, ...
- **Alimentation, rayonnement solaire** : campagnes d'information, éducation

La prévention primaire fait donc intervenir de nombreux intervenants avec en premier lieu les pouvoirs publics et les personnels de santé. +++

Prévention secondaire :

→ Dépistage des lésions précancéreuses ou des cancers peu évolués (lésion *in-situ*, ou invasive de petite taille) → meilleurs résultats ++++

Le cancer se prête parfaitement au dépistage car :

- C'est un problème de santé publique (30 % de la mortalité globale)
- Le délai d'apparition peut être long (40 ans pour le mésothélium)
- Un traitement efficace et/ou curateur existe (chimiothérapie, chirurgie)
- L'histoire naturelle est comprise (exposition → dysplasie → cancer)
- Il existe des tests de dépistage acceptables, sensibles et spécifiques (coloscopie, frottis cervical, ...)
- Le dépistage apporte un bénéfice (cancer du côlon sans ganglion → meilleur pronostic)
- Les bénéfices ont des retombées en termes économiques (prix du traitement diminué, baisse de la durée d'hospitalisation, ...)

Tout programme de dépistage doit s'intégrer dans une campagne organisée pour :

- Toucher une population suffisante,
- Donner l'information suffisante (risques, bénéfices ...)
- Prendre en compte les aspects éthiques, sociaux, organisationnels, ...

La sensibilité et la spécificité doivent être suffisamment élevées pour éviter les erreurs. Pour un test de dépistage, la sensibilité est privilégié → avoir le moins de faux négatifs possibles.

PREVENTION ET DEPISTAGE DES CANCERS

Les principaux cancers bénéficiant d'un dépistage sont :

- **Cancer du col de l'utérus :**
  - Frottis cervico-vaginal : un frottis réalisé tous les 3 ans permet de dépister 90 % des cancers du col.
- **Cancer colo-rectal :**
  - Toucher rectal
  - Coloscopie pour les patients à risques élevé ou très élevé (PAF, HNPCC, ATCD personnel ou familial, MICI)
  - Dépistage du sang dans les selles.
- **Cancer du sein :**
  - Enseignement de l'auto-palpation des seins.
  - Mammographie : remboursée par la sécurité sociale. Elle permet de diminuer la mortalité de ce cancer de 30 % dans certaines études.
- **Cancer de la prostate :**
  - Toucher rectal : devrait être systématique dans le cadre d'un bilan de santé
  - Le dosage des PSA : pas encore recommandé par l'ANAES pour un dépistage de masse, mais peut être fait à titre individuel.

Code européen de prévention contre le cancer :

Prévention primaire

- Ne pas fumer
- Consommer modérément de l'alcool
- Eviter les expositions solaires exagérées
- Respecter les consignes de sécurité
- Consommer régulièrement fruits, légumes frais, aliments riches en fibres
- Eviter le surpoids

Prévention secondaire

Frottis du col régulier, auto-palpation et examen régulier des seins,
Mammographie après 50 ans
Consulter un médecin si :

- Un nævus change d'aspect
- Une perte de sang anormale survient
- Toux persistante
- Raucité de la voix
- Modification de l'aspect des selles
- Amaigrissement inexpliqué
- Apparition d'une nodosité cutanée

N°140 - Diagnostic des cancers : signes d'appel et investigations para-cliniques ; stadification ; pronostic.

Signes d'appel cliniques :

En rapport avec la masse tumorale

En rapport avec les signes généraux

En rapport avec un syndrome para-néoplasique

Signes d'appel para-cliniques

Biologie

Imagerie

Endoscopie

Investigations para-cliniques :

1) Biologie
2) Les marqueurs tumoraux
3) Imagerie
4) Endoscopie
5) Anatomopathologie
6) Chirurgie

Stadification

+

Pronostic

DIAGNOSTIC D'UN CANCER SELON LES SIGNES EN RAPPORT AVEC LA MASSE TUMORALE

a) Avec la tumeur initiale:

- Perception de la tumeur par le patient, son entourage, le médecin (examen systématique ou orienté par un symptôme)
- Il peut s'agir alors d'une lésion vue (inspection → tumeur cutanée, goitre) et/ou palpée (tumeur abdominale, osseuse..)
- Caractéristiques évocatrices : **lésion dure, fixée, indolore, apparition récente, progressive, tendance à l'infiltration**...

b) Avec son extension loco-régionale :

- Dysfonctionnement de l'organe d'origine envahi (insuffisance hépato-cellulaire en cas de cancer du foie, dysphagie du cancer de l'œsophage, occlusion digestive du cancer du côlon)
- Retentissement sur les organes de voisinage :

Compression :
Veino-lymphatique → (œdème, phlébite)
Voie biliaire → (ictère, d'installation progressive et croissante, sans régression),
Uretère → (hydronéphrose),
Tube digestif (syndrome occlusif),
Nerveuse (douleur neuropathique, déficit sensitivo-moteur, compression médullaire)

Envahissement :
Vasculaire (hémorragie +++ : un cancer, ça saigne, les anticoagulants peuvent être déclencheurs), d'un organe de voisinage induisant là encore un dysfonctionnement ...

Mécanismes souvent **intriqués**
(ex : un syndrome cave supérieur dû à une compression veineuse et/ou son envahissement partiel voire un syndrome paranéoplasique surajouté)

c) Avec ses localisations secondaires :

Ganglionnaires :
Adénopathie **dure, indolore, fixée** ...
Un ganglion dans un contexte de cancer n'est pas forcément métastatique mais peut-être inflammatoire/réactionnel (un cancer peut facilement se nécroser et/ou se sur-infecter)
La cyto-ponction ne suffit jamais à affirmer le caractère envahi d'un ganglion suspect, il faut toujours une biopsie +++

Viscérales :
Elles peuvent être **perçues** (sous-cutanées visibles, palpation d'une hépatomégalie dans les foies métastatiques..), ou découvertes à cause de leur **caractère compressif ou envahissant** (métastases cérébrales → HTIC, une manifestation déficitaire..., douleur des métastases osseuses...)
Le primitif peut ne pas être retrouvé → **contexte** (âge, facteur de risque, localisation de la métastase...), **examens d'imagerie** (TDM TAP+++), **marqueurs tumoraux**, **anatomopathologie** (épidermoïde → lésion ORL, œsophagienne, cervico-utérine...)

DIAGNOSTIC D'UN CANCER SELON LES SIGNES CLINIQUES

2) En rapport avec les signes généraux :

- Altération de l'état général : asthénie, anorexie, amaigrissement.
- Fièvre : suspecte si d'installation progressive, prolongée, plutôt bien tolérée parfois intermittente ; plusieurs causes possibles, parfois intriquées = nécrose tumorale, surinfection, ou induite par des substances sécrétées par la tumeur (dite alors fièvre tumorale)

Moins fréquents :

- Sueurs nocturnes (→ hémopathie maligne, surtout lymphoïde),
- Prurit (tumeurs cérébrales → prurit du nez, cancer gastrique, hémopathie)

→ Leur origine est souvent **multifactorielle**, impliquant l'intervention des médiateurs de l'inflammation libérée au cours des cancers (Il 1, Il 6 et TNFα, ...) mais de nombreux mécanismes restent encore incompris.

- L'évaluation de leur impact est facilitée par des "standards" = échelle de performance de l'OMS ; indice de Karnofsky...

3) En rapport avec un syndrome para-néoplasique:

<u>Définition</u> : signes cliniques et/ou para-cliniques secondaires à un cancer mais sans rapport direct avec un envahissement tumoral loco-régional ni métastatique.

Ils évoluent généralement parallèlement au cancer, pouvant cependant le précéder et/ou s'autonomiser même après traitement de celui-ci.

Leur traitement est avant tout **étiologique**, les mesures symptomatiques étant également indispensables mais souvent peu efficaces.

Toute réapparition d'un syndrome para-néoplasique doit faire évoquer une récidive du cancer primitif/métastase. +++

- <u>Néphrologie</u> : syndrome néphrotique, surtout par glomérulonéphrite extra-membraneuse → (cancers solides)
- <u>Rhumatologie</u> : ostéo-arthropathie hypertrophiante pneumique de Pierre-Marie → (cancer broncho-pulmonaire)
- <u>Hématologie</u> : nombreuses mais peu spécifiques → ex : syndrome inflammatoire, CIVD, fibrinolyse.

Ils ne sont pas toujours spécifiques d'un cancer mais permettent d'orienter les examens diagnostics.

Cancers et syndromes para-néoplasiques :

Endocriniens et métaboliques :

- Hypercalcémie → Souvent en rapport avec la sécrétion de PTH-rp → Adénocarcinome rénal ou un carcinome épidermoïde broncho-pulmonaire
- Hyponatrémie → Dans le cadre d'un SIADH → Chercher un CPC ou un adénocarcinome
- Syndrome de Cushing → Sécrétion ectopique d'ACTH → Une lésion pulmonaire ++ CPC notamment
- Syndrome carcinoïde → Bouffée vaso-motrice (visage +++ avec larmoiement) ± diarrhée voire bronchospasme → Cancer médullaire de la thyroïde, tumeur carcinoïde avec métastases hépatiques ou pulmonaire

Dermatologiques :

- Acanthosis nigricans → Peau épaissie et hyper-pigmentée au niveau des plis++ ; les muqueuses peuvent être atteintes → Cancer de l'estomac est très classique mais l'acanthosis nigricans n'est pas spécifique de cancer
- Syndrome de Weber-Christian → proche de l'érythème noueux ; les nouures évoluant parfois vers un ramollissement ± après évacuation d'un liquide huileux → Affections du pancréas : pancréatite, cancer
- Prurit nu → Parfois avec hyperéosinophilie → hémopathies malignes ++ (Hodgkin++) ; prurit du nez →chercher une tumeur cérébrale

Neuro-musculaires :

- Polymyosite, dermato-polymyosite → Rechercher un cancer surtout si âge avancé, lésions nécrotiques de vascularite et résistance aux traitements habituels. (Corticoïdes et immunosuppresseurs)
- Syndrome myasthéniforme de Lambert-Eaton → neuro-myopathie ; atteinte proximale, abolition des ROT, le syndrome dysautonomique, l'incrément à l'EMG → Cancer bronchique à petites cellules
- Neuropathies périphériques → Denny-Brown, Wyburn-Mason, Lennox-Pritchard
- Myélopathies → Evolution ± rapide (pouvant même en imposer pour une myélite transverse)
- Encéphalopathies → Très rares

DIAGNOSTIC D'UN CANCER SELON LES SIGNES PARA-CLINIQUES

1) Biologie:

Les anomalies sont souvent **non spécifiques** mais elles attirent l'attention et amènent à réaliser une enquête étiologique qui peut conduire au diagnostic

Hématologie :

- Anémie, très fréquente et souvent multi-factorielle (ferriprive, inflammatoire..) → cancer digestif avec saignement occulte
- Baisse de 2 ou 3 lignées sanguines → envahissement médullaire tumoral, primitif ou secondaire), CIVD ou syndrome de MAT se voient dans les cancers métastatiques.

Biochimie :

- Hypo-protidémie de dénutrition,
- Hypercalcémie (lyse osseuse métastatique et/ou syndrome paranéoplasique),
- Bilan hépatique : cholestase et/ou une cytolyse tumorale,
- Hyponatrémie paranéoplasique du SIADH...

Certains marqueurs tumoraux sont assez spécifiques → αFP, βHCG...

2) Imagerie : découverte d'une anomalie sur un examen :

Pratiqué à titre systématique : RXT de la médecine → tumeur pulmonaire, adénopathie médiastinale, métastase pulmonaire

Découverte fortuite : tumeur rénale, hépatique, surrénale, ... suspecte

Cette anomalie peut être en rapport :

- avec la masse tumorale : opacité sur une RXT
- avec son retentissement sur le voisinage : atélectasie sur une RXT
- avec les métastases : lyse osseuse sur une radio du rachis demandée à l'occasion d'une chute chez un alcoolo-tabagique
- avec un syndrome para-néoplasique : Syndrome de Pierre-Marie → hypertrophie corticale et appositions périostées.

3) Endoscopie : retrouvant une anomalie

→ **Evoquant directement une tumeur** : lésion pulmonaire suspecte lors d'une fibroscopie bronchique réalisée dans le bilan d'un cancer ORL

→ **Liée à l'extension tumorale** : découverte d'une paralysie récurrentielle due à une compression par une ADP métastatique d'un cancer de l'œsophage lors d'une fibroscopie bronchique réalisée pour aspiration à visée recherche de BK...

INVESTIGATIONS PARA-CLINIQUES→DIAGNOSTIC DE CANCER :

Plusieurs objectifs:

1) **Diagnostic positif** : dans l'extrême majorité des cas, une preuve anatomopathologique est indispensable (sauf dans certains cas, ex : tumeur du rein, tumeur hépatique, ...).
2) **Diagnostic d'extension, loco-régionale et métastatique** : il comprend un bilan systématique (adapté à l'histoire naturelle de chaque cancer) et un bilan selon les points d'appel cliniques/biologique.
3) **Diagnostic d'opérabilité ou plus largement bilan pré-thérapeutique**
4) **Diagnostic des complications**
5) **Surveillance sous traitement et après traitement** (régression tumorale, dépistage d'une récidive)

1) Biologie:

Il existe un gradient des sensibilités et spécificités des différents marqueurs biologiques, dont découlent des indications +/- élargies.

Les marqueurs biologiques → ont une valeur de débrouillage/dépistage :

⇒ hématologie = rechercher une anémie ou un syndrome inflammatoire,

⇒ biochimie = rechercher une hypercalcémie ....

Les marqueurs tumoraux trouvent en cancérologie leurs meilleures indications.

2) Imagerie:

a) Radiographie standard :

- En régression nette depuis le développement des autres techniques.
- Garde une place comme examen de débrouillage/dépistage (pour le diagnostic positif ou d'extension) ou demandé par le chirurgien en pré-op avec utilisation de produit de contraste (TOGD pour les cancers de l'œsophage, UIV pour les tumeurs de la voie excrétrice...)

b) Echographie :

- En pleine expansion+++
- Performant, peu onéreux, reproductible et non invasif
- Variantes avantageuses :
  - Echographie per-opératoire (détection des métastases hépatiques ou d'un nodule pulmonaire),
  - Echo-endoscopie (pour les tumeurs de la région duodéno-pancréatique, du rectum, ou le niveau d'invasion pariétale d'une lésion),
  - Permet une ponction et/ou biopsie écho-guidée (foie, thyroïde...)
- Inconvénients : opérateur-dépendant, limites techniques (interpositions des anses digestives pour l'abdomen, poumon non échogène et donc d'exploration difficile...)

INVESTIGATIONS PARA-CLINIQUES → DIAGNOSTIC DE CANCER :

c) Tomodensitométrie :

- Rôle-clé dans la plupart des cancers (surtout les multibarettes)
- Peu invasif et irradiant, technicité en amélioration constante
- Onéreux et problèmes liés aux injections de PDC iodés (allergie, insuffisance rénale aiguë)

d) IRM :

- Progression constante au fur et à mesure que se développent les connaissances des radiologues et que s'élargissent les indications
- Bon contraste entre tissus mous (>TDM) et "des pieds à la tête" (cérébral, TAP...), possibilité de multiplier les coupes, produit de contraste non néphro-toxique et peu allergisant
- Inconvénients : prix et disponibilité posent encore des problèmes+++, certaines contre-indications demeurent même si en baisse (pace maker=oui, prothèses cardiaques=de moins en moins..), manque de spécificité anatomopathologique (inflammation et tumeur sont souvent reconnues de la même manière)

e) Médecine nucléaire :

- La scintigraphie osseuse à visée dépistage des métastases ++
- Le manque de spécificité des images constitue la principale limite
- Le PET-scan se développe mais ses indications précises sont encore à définir.

f) Autres :

- Artériographie : envahissement des structures vasculaires

3) Endoscopie :

- Très performant, à tous les niveaux (diagnostic positif, d'extension, surveillance...)
- Le plus souvent associé à un prélèvement lésionnel → (anatomopathologie)
- Mais invasif +++ : AG souvent nécessaire, risques de complications...







INVESTIGATIONS PARA-CLINIQUES → MARQUEURS TUMORAUX[JL1]

Les antigènes spécifiques d'organes :

Protéines présentes au sein des épithéliums normaux et qui sont relarguées en cas de rupture des membranes des cellules cancéreuses.

CA 15.3	Sein
CA 125	Ovaire
CA 19.9	Pancréas
SCC (*squamous cell carcinoma*)	**épidermoïdes** : Cancers épithéliaux des VADS, poumon, col utérin
PSA	Prostate
ACE (antigène carcino-embryonnaire)	Produit normalement par la muqueuse du colon chez le fœtus → adénocarcinome (colon, cholangiocarcinome, pancréas, ...)
α**-FP (alpha fœto-protéine)**	Sécrété normalement chez le fœtus par le sac vitellin, le tractus intestinal et le foie → carcinome hépatocellulaire

Enzymes :

Enzyme	Cancer
PAP (phosphatase acide prostatique)	Cancer de la prostate
NSE (*neuron specific enolase*)	Neuroblastome, Cancer du poumon à petites cellules

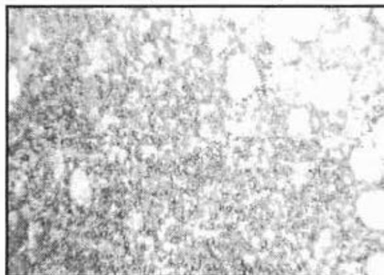
Hormones :

Hormone	Cancer
Calcitonine	Médullaire de la thyroïde
Thyroglobuline	Folliculaire de la thyroïde
Insuline, glucagon, somatostatine, vasopressine	Pancréas Tumeurs neuro-endocrines
Sérotonine, 5 HIA	Carcinoïde, apudome
VMA	Neuroblastome
β-hCG	Testicule, choriocarcinome

INVESTIGATIONS PARA-CLINIQUES → DIAGNOSTIC DE CANCER :

4) Anatomopathologie:

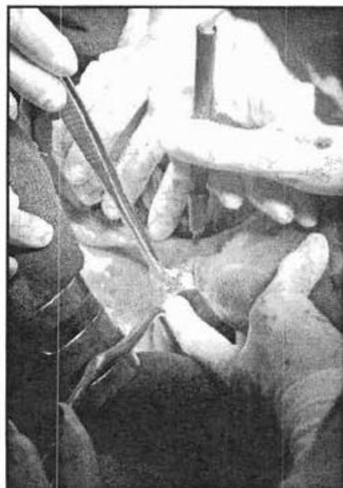
- Terme générique qui regroupe : la macroscopie, la microscopie (optique +++ ou électronique), l'immuno-histochimie ...
- **Elle est toujours indispensable au diagnostic de malignité et le plus souvent nécessaire avant traitement**
- Méthodes de prélèvement multiples : lésion directement accessible ou ponction-biopsie à l'aiguille ± sous repérage écho- ou scanno-guidé ... et à l'extrême = biopsie chirurgicale ± avec extemporané précédant un geste thérapeutique ...
- Elle est rarement mise en échec (ex : tumeur entièrement nécrosée sur laquelle il est impossible de porter avec certitude un diagnostic de malignité) mais il s'agit d'un examen à part entière, dont la fiabilité est dépendante de l'opérateur +++, qui doit savoir s'aider du contexte dans les cas douteux



- A part : la cytologie = ne peut définir avec certitude la malignité (n'analyse que les anomalies *cellulaires* et non *tissulaires* = répond comme "compatible avec" ou "à forte probabilité de"..)
- Place d'importance croissante pour la cyto-génétique et la biologie moléculaire

5) La chirurgie:

- Parfois utilisée en dernière ligne
- Privilégier les méthodes les moins invasives possibles (petite incision, vidéo-chirurgie+++)
- Participe au diagnostic :
    - Positif (cœlioscopie pour une carcinose péritonéale par exemple),
    - D'extension (thoracoscopie 1ère pour apprécier la diffusion d'un cancer pulmonaire semblant accolé à la plèvre), (cervicotomie 1ère pour exérèse ganglionnaire dans les néo-ORL),
    - De la surveillance (chirurgie de 2nd look des cancers ovariens)



STADIFICATION

Elle découle du bilan d'extension et entre le plus souvent dans le cadre de classifications standardisées établies à visée diagnostique, pronostique et thérapeutique (→ guide le traitement)

La classification TNM:

- Internationale = intérêt +++ (comparabilité des cas, des résultats entre essais cliniques...)
  - T = tumeur et son extension propre,
  - N = *nodes* = ganglions (le plus souvent loco-régionaux ceux à distance étant alors considérés comme des métastases)
  - M = métastase.
- La c-TNM (=*clinical* TNM, correspond aux données pré-opératoires mais qui ne sont pas forcément **que** cliniques)
- La p-TNM (TNM établie à partir de la pièce opératoire complète)
- Les moyens utilisés pour classer un cancer dépendent de chaque tumeur et sont clairement définis par la TNM ; ils incluent en général la clinique, l'imagerie, l'endoscopie et même parfois les marqueurs tumoraux (cas du cancer du testicule)
- Dans tous les cas il importe d'être très rigoureux sur les règles, toute négligence pouvant conduire à une erreur de classification (ex:il s'agit de la taille de la lésion **palpée** pour les cancer de la cavité buccale et non de la lésion visible ; un épanchement pleural vu seulement au TDM n'est pas pris en compte dans un K broncho-pulmonaire ...)
- Enfin il faut savoir que ces classifications sont parfois critiquables et nécessitent d'être régulièrement mises à jour

La stadification :

- Mise en place par l'UICC (union internationale contre le cancer)
- Réunit les lésions de sous-groupes différents mais qui correspondent à des pronostics et des indications thérapeutiques similaires

- Stade I → tumeur limitée à l'organe initial → traitement local curateur
- Stade II → tumeur localement étendue → traitement loco-régional possible (mais risque de métastase)
- Stade III → tumeur loco-régionalement avancée → traitement curatif incertain (risque de métastase ++)
- Stade IV → tumeur trop étendue ou métastatique → traitement curatif le plus souvent impossible.

PRONOSTIC

Toujours articuler sa réponse autour de 3 axes :

1) Facteurs liés à la maladie:

- Reprendre les éléments du **TNM** (avec une importance croissante -la tumeur (taille, siège, extension au voisinage...), l'extension ganglionnaire (1er relais, 2ème relais...) et l'existence de métastases (nombreuses ou pas, extirpables ou non...)
- Les **marqueurs tumoraux** constituent généralement (mais pas toujours) un reflet de la masse tumorale
- **L'anatomopathologie** :
  - Type histologique : carcinome souvent moins agressif qu'un sarcome, une tumeur embryonnaire répond mieux à la chimiothérapie qu'un carcinome...
  - Degré de différenciation : corrélé de manière positive au pronostic
  - Grade histologique : propre à chaque tumeur, reflète son agressivité et donc le risque de récidive (loco-régionale, ganglionnaire ou métastatique)
  - Marges de résections
  - Cytologie et biologie moléculaire : certaines translocations sont associées à un pronostic péjoratif ; ce domaine de la connaissance en est à ses balbutiements mais est en plein essor
  - Divers : niveau d'invasion, effraction capsulaire pour les ganglions, embols tumoraux vasculaires ou lymphatiques, positivité de certains récepteurs

2) Facteurs liés au malade :

- **Age** : affaiblit souvent le pronostic pour des raisons diverses
- **Etat général**
- **Co-morbidités**

3) Facteurs liés au médecin et à son arsenal thérapeutique :

- Précocité du diagnostic : un cancer pris à un **stade tardif**, métastatique est synonyme d'incurabilité dans la grande majorité des cas
- Qualité de la prise en charge thérapeutique : et là c'est la loi, les indications de traitement en oncologie doivent être posées dans le cadre de **réunions multi-disciplinaires** (staffs avec consignation écrite dans le dossier des décisions prises)
- Importance majeure+++ de la **qualité de la réponse initiale** au traitement (surtout pour la chimiothérapie *mais toujours valable*)

N°141 - PRISE EN CHAGE DES CANCERS

La prise en charge d'un cancer doit :

- être **Multi-disciplinaire** → réunion de l'ensemble des acteurs participant à la prise en charge
- Respecter le **secret médical**
- Respecter les **volontés du patient** après une délivrance d'une **information claire et intelligible** sur les **bénéfices et les risques**
- Se dérouler dans des **structures de soins** adaptées à la cancérologie
- Etre conforme aux **données de la science** (ANAES→ *Conférence de Consensus*, FNCLCC→ *Standard options et recommandations*, CNAM→ *Référence médicale opposable*…)

Les réunions multi-disciplinaires permettent de :

- Coordonner les traitements
- Définir la meilleure stratégie thérapeutique et diagnostique pour chaque patient
- Améliorer la mise en commun de l'information pour l'ensemble des praticiens prenant en charge le patient
- Définir la surveillance adéquate pour le patient
- Evaluer les pratiques (essais cliniques, thérapeutiques, …)
- Réaliser une partie de la formation continue des praticiens

Le traitement d'un cancer va dépendre :

- De l'extension ++ (rarement curable à un stade métastatique (à part les cancers pédiatriques, certaines hémopathies, les tumeurs testiculaires, ..)
- Des données de la science sur la sensibilité à la chimiothérapie, la radiothérapie, l'hormonothérapie
- Des possibilités chirurgicales (état du patient, résécabilité, …)

Les principaux moyens thérapeutiques peuvent être combinés entre eux :

→ Traitement néo-adjuvant : avant la radiothérapie et/ou la chirurgie

→ Traitement adjuvant : après le traitement de la maladie loco-régionale afin de prévenir une dissémination micro-métastatique

Les traitements utilisés en cancérologie sont :

- La chirurgie
- La radiothérapie
- La chimiothérapie
- L'hormonothérapie

CHIRURGIE

<u>Elle peut être :</u>

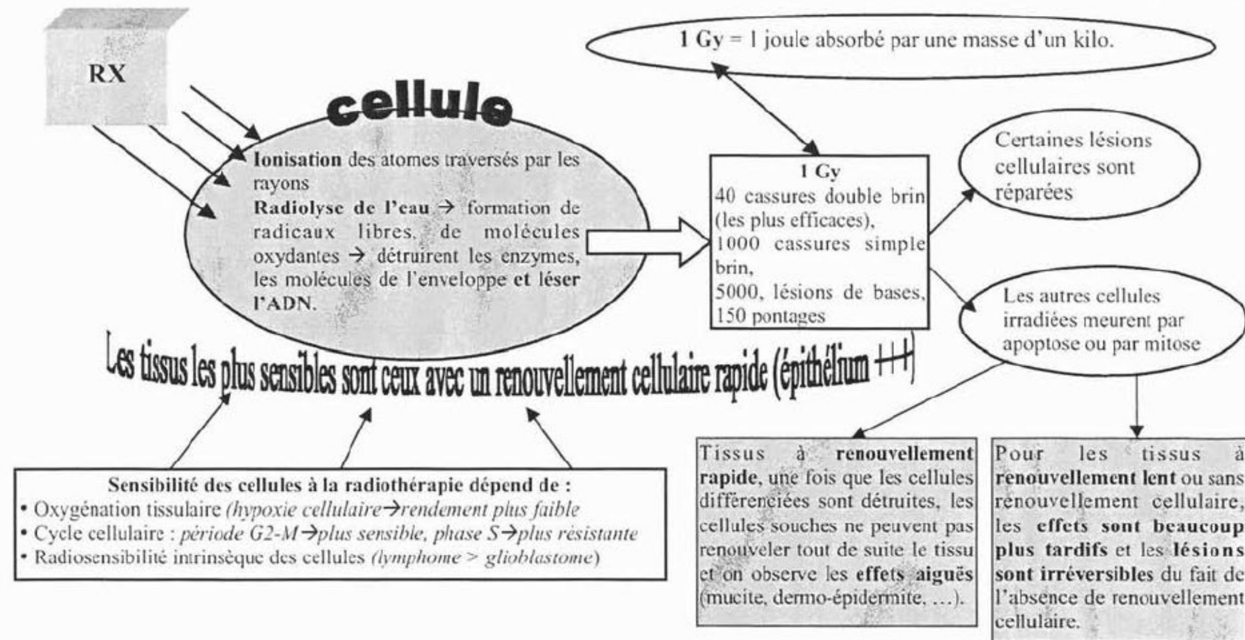
- **Radicale**: (*exérèse totale de la tumeur avec marges de sécurité saines*)
- **Conservatrice** : limitant les mutilations d'organes (ex : tumorectomie du sein au lieu d'une mastectomie si tumeur < 3cm)
- **De cytoréduction** : Réduction au maximum du volume tumoral sans être curatif (ex : tumeur de l'ovaire +++ *le résidu tumoral nul macroscopiquement ou < 1 cm conditionne la survie de la patiente*)
- **Métastatique** : *hépatectomie multiple pour métastases de cancer colo-rectal*
- **Palliative** : en cas d'hémorragie, perforation digestive, occlusion, douleurs, ictère, dénutrition, compression locale ou médullaire
- **De reconstruction** : sein, ORL, perte de substance, ...
- **Préventive** : *Coloproctectomie totale pour une polypose adénomateuse familiale*

<u>La chirurgie d'exérèse radicale :</u>

- Doit obéir à des règles carcinologiques strictes (marges de part et d'autre de la tumeur, mobilisation réduite de la tumeur, ...)
- Doit comporter une exploration per-opératoire exhaustive
- Comporte le plus souvent un curage ganglionnaire
- La pièce doit être envoyée pour un examen anatomopathologique +++

Curage	Organe
Axillaire	Sein, membre supérieur
Latéro-cervical conservateur	Voies aéro-digestives supérieurs
Sus-claviculaire, jugulo-carotidien, récurrentiel	Thyroïde
Lombo-aortique	Testicule, ovaire
Iliaque externe	Col utérin, prostate, vessie
Coronaire stomachique, splénique, hépatique	Estomac
Mésocôlon ou mésorectum	Colon ou rectum
Inguinal	Organes génitaux externes, membres inférieurs

RADIOTHERAPIE



La radiothérapie est déterminée par plusieurs facteurs :

- **L'étalement** correspond à la durée totale de la radiothérapie →
- **La dose** +++ (totale, hebdomadaire, par fraction)
- **Le fractionnement** correspond au nombre de séances.

L'allongement de l'étalement protège les tissus à renouvellement rapide → diminue les effets aigus. Mais il ne doit pas être trop long au risque d'être inefficace sur les tumeurs qui sont des tissus à renouvellement rapide.

Le fractionnement permet de protéger les tissus à renouvellement cellulaire long car ils possèdent une grande capacité à réparer les lésions cellulaires induites par les rayons.

2 Gy par fraction
5 fractions par semaines

Exemple de radiothérapie :

60 Gy → 7 semaines (chiffre des dizaines + 1), on délivre entre 1,8 et 2 Gy par fraction et souvent une semaine de surimpression est réalisée.

Sensibilité des tissus à la radiothérapie :

Tissus	Dose Max (Gy)
Moelle osseuse	8 Gy en totalité, 40 Gy segmentaire
Cristallin	5-10
Gonade	5-15
Rein	15-25
Poumon	20-35
Foie	25-35
Cœur	30-40
Intestin	30 en totalité, 50 segmentaire
Encéphale	40-50
Moelle épinière	45-50
Nerfs périphériques	50-60
Capillaires sanguins	50-65
Peau, os	60-70

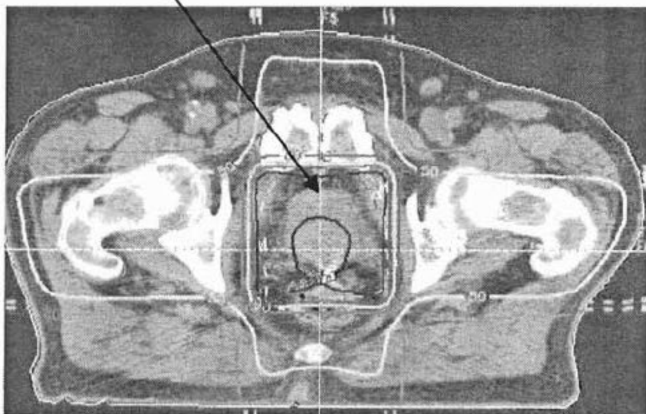
RADIOTHERAPIE : EFFETS INDESIRABLES

Tissus	Effets indésirables aigus	Effets indésirables tardifs
Moelle osseuse	Pancytopénie, aplasie	Leucémies secondaires, syndromes myélodysplasiques
Ophtalmologie	Erythème palpébral, larmoiement, baisse acuité visuelle	Cataracte radio-induite, troubles de la pigmentation, kératite, syndrome sec, baisse de l'acuité visuelle
Neurologiques	Œdème péritumoral → HTIC, vomissements, céphalées, somnolence, asthénie	Encéphale : troubles des fonctions supérieures, épilepsies, troubles de l'équilibre, atrophie corticale, hydrocéphalie Moelle épinière : myélopathie radique (signe de Lhermitte, troubles sphinctériens, paraparésie, paralysie, troubles sensitifs) Nerfs périphériques : plexite radique (amyotrophie, abolition des ROT, troubles sensitivo-moteurs)
Poumon	Dyspnée, toux, surinfection possible, épanchement pleural	Fibrose pulmonaire
Muqueuse digestive	Diarrhée, vomissements, dysphagie, ulcération	Sténoses, malabsorption, occlusions, rectite radique (épreintes, ténesmes, rectorragies), grêlite radique
Cœur	Péricardite, tamponnade	Péricardite chronique, coronaropathies, Troubles de la conduction
Urinaires	Cystite aiguë amicrobienne, pollakiurie, brûlures mictionnelles	Vessie radique (atrophie, hématurie, fistules, pollakiurie), Néphropathie, sténose des artères rénales
ORL	Erythème, ulcération cutanée, xérostomie, stomatite, troubles de la déglutition, dysphonie, dysphagie	Xérostomie définitive, Ostéoradionécrose de la mandibule, asialie, Détérioration des dents, trismus
Peau	Erythème, desquamation fine, hyperpigmentation, dermo-épidermite exsudative, alopécie	Fibrose cutanée, télangiectasies, Atrophie cutanée, trouble de la pigmentation
Os	Pas d'effet indésirable aigu	Ostéoporose, ostéonécrose, fractures, épiphysiodèse chez l'enfant
Gonades		Stérilité, transmission d'anomalies génétiques, cancers secondaires
Thyroïde		Hypothyroïdie, cancer secondaire

RADIOTHERAPIE

Prévention des complications de la radiothérapie :

- Contre-indications à la radiothérapie :
  - Lésion infectée, malade fébrile, irradiation cardiaque si infarctus ‹ 6 mois, irradiation de l'estomac en cas d'ulcère évolutif.
- Fractionnement et étalement optimaux
- Radiothérapie hyperfractionnée
- ORL :
  - Extraction dentaire préalable des dents malades,
  - Confection de gouttières fluorées, détartrage des dents.
- Surveillance pendant et après le traitement +++
- Radiothérapie conformationelle +++



Radiothérapie conformationnelle

CHIMIOTHERAPIE

Généralités:

La chimiothérapie peut être utilisée de diverses manières en oncologie :

- **A visée curative de façon exclusive** : hémopathies malignes, tumeurs germinales...
- **A visée curative mais associée** à d'autres traitements:
  - Chirurgie : la chimiothérapie peut alors être:
    - Néo-adjuvante : pré-opératoire : avantages = réduction de la masse tumorale (rendant possible une résection carcinologique), diminution des risques d'essaimage tumoral au cours du geste et de métastases ultérieures.
    - Adjuvante : post-opératoire : diminue les rechutes et augmente la survie.
  - Radiothérapie : les combinaisons sont diverses et dépendent de la maladie tumorale :
    - Traitements concomitants
    - Chimiothérapie avant les rayons, dite "radiosensibilisante"
    - Chimiothérapie pré-opératoire et radiothérapie post-opératoire
- **A visée palliative** : avec comme bénéfices reconnus :
  - Allongement de la survie.
  - Amélioration de la qualité de vie.
  - Effet antalgique.

Classification:

Nous vous donnons ici une classification en fonction des mécanismes d'action ; il faut savoir que toutes les drogues existantes n'y sont pas répertoriées et que vous trouverez d'autres classifications dans d'autres sources et qui seront tout aussi valables ; il est très difficile de tout retenir, l'essentiel est d'avoir une idée générale sur "l'organisation" des différentes drogues et leurs principaux mécanismes d'action.

CHIMIOTHERAPIE : CLASSIFICATION

1) Chimiothérapies ayant pour cible une enzyme = les antimétabolites :

Analogues structuraux de composés ayant un rôle-clé dans le métabolisme cellulaire (aa. ou nucléotides) : méthotrexate, 5-FU, cytarabine, hydroxyurée, gemcitabine (en pleine expansion), capécitabine (Xeloda®).

2) Chimiothérapies ayant pour cible le génome :

a) les alkylants → Interaction **directe** avec l'ADN, par incorporation d'un radical méthyl:
-Oxazaphosphorines (=anciennement appelés moutardes) : cyclophosphamide, procarbazine, melphalan, chlorambucil
-Nitroso-urés : CCNU, BCNU, fotémustine...
-Sels de platine : Cisplatine, Carboplatine, Oxaliplatine.

b) les intercalants : (radiosensibilisants) → Provoquent des **coudures** et des **cassures** dans l'ADN:
-Anthracyclines : Daunorubicine, Adriamycine...
-Mitoxantrone, Actinomycine D...

c) les analogues de la camptothécine → Inhibent la topo-isomérase I :
-Irinotécan (Campto®) et Topotécan (Hycamtin®)

3) Chimiothérapies inhibitrices de mitose :

a) Les vinca-alcaloïdes (=alcaloïdes de la pervenche) → Ce sont des **poisons du fuseau** :
-Vincristine, Vinorelbine, Vinblastine...

b) Les épipodophyllotoxines → Ce sont des inhibiteurs de la topo-isomérase II :
-Etoposide ou VP 16

c) Les taxanes → Empêchent la dépolymérisation de la tubuline :
-Taxol et Taxotere.

CHIMIOTHERAPIE : TOXICITE

Savoir "organiser" une réponse-type ; ainsi, il faut toujours parler :

* de toxicité aiguë : hématologique (presque toujours) et non hématologique
* de toxicité chronique (ou cumulative).

1) Toxicité aiguë hématologique :

Variable selon les drogues et les patients, multifactorielle et principal facteur limitant l'administration.

→ Atteinte des 3 lignées généralement, début vers J_3, atteignant son nadir entre J_9 et J_{14}, régressant totalement vers J_{21}

→ Règle = pas de chimiothérapie si Plaquettes <100000/mm³ et/ou PNN < 1500/mm³

2) Toxicités aiguë et chronique non hématologique :

Toxicités	Aiguë	Chronique (dite aussi cumulative)
Digestive	nausées et vomissements très fréquents avec de nombreuses drogues (cisplatine et cyclophosphamide) ; diarrhée également (5-FU et Campto®) avec un risque de perforation digestive à connaître	
Cardio-vasculaire	Spasme coronarien au 5-FU	Cardiomyopathie dilatée aux anthracyclines
Pulmonaire	Pneumopathie d'hypersensibilité avec le méthotrexate, le Gemzar®.	fibrose pulmonaire → bléomycine potentialisée par la radio- et l'oxygéno-thérapie
Neurologique	Rare (méthotrexate en intrathécal dans les leucémies aiguës notamment)	neuropathie périphérique lentement et inconstamment régressive avec les vinca-alcaloïdes et le cisplatine
Urologique	Cystite ± hémorragique : cyclophosphamide et l'ifosfamide	Cancer de vessie avec cyclo- et i-fosfamides
Néphrologique	nécrose tubulaire aiguë de mécanismes différents avec le métho (cristallisation dans les tubules) et les sels de platine (cisplatine surtout qui exerce une toxicité directe)	rare, mêmes produits que ceux de la toxicité aiguë.
Hépatique	hépatites cytolytiques +/- cholestatiques le plus souvent régressives, maladie veino-occlusive.	rare, surtout avec le méthotrexate prescrit au long cours pour du psoriasis (fibrose→cirrhose)

Cutanéo-muqueuse et phanérienne	• Eruptions cutanées diverses, photosensibilisation et à l'extrême = syndrome de Lyell (méthotrexate ++) • Mucites : très fréquentes →dysphagie et diarrhée (avec à la clé dénutrition et déshydratation) ; • Conjonctivite liée à l'aracytine. • Alopécie : fréquente (mais ne se voit pas avec toutes les drogues) et toujours réversible • Altérations unguéales : Taxotere surtout la toxicité tissulaire de certaines drogues comme les anthracyclines qui provoquent des nécroses cutanées extensives gravissimes en cas de diffusion à travers les veines	Rare
Allergie	Souvent de type anaphylactique : le taxol, la bléomycine et la L-asparaginase sont les produits à connaître.	
Génitale		Femme = aménorrhée fréquente, stérilité rare; Homme = oligo- voire azoospermie => stérilité La fonction endocrine des organes génitaux peut aussi être altérée
Cancers secondaires		<u>Risque tératogène</u> : alkylants et vinca-alcaloïdes Persiste souvent très longtemps après arrêt du traitement. <u>Risque cancérigène</u> : hémopathies malignes surtout (LA et lymphomes) de très mauvais pronostic ; les alkylants et les nitroso-urés sont particulièrement en cause.
Toxicités	**Aiguë**	**Chronique** (dite aussi cumulative)

CHIMIOTHERAPIE : PRESCRIPTION, LUTTE CONTRE LES TOXICITES

La prescription de chimiothérapie se fait en milieu hospitalier ; le **patient** doit être **prévenu** des effets indésirables et des moyens dont on dispose pour lutter contre eux.
Consultation CECOS chez l'homme avant la mise en route du traitement.
Un **bilan pré-thérapeutique** clinique (poids, état général, température, état d'hydratation et nutritionnel..) et para-clinique (NFS-plaquettes, ionogramme, fonction rénale..) est indispensable
Pose d'une voie d'abord centrale
La chimiothérapie est administrée par voie veineuse

PREVENTION ET TRAITEMENTS DES COMPLICATIONS :

- **Bonne hydratation** est la règle, elle participe à la lutte contre le syndrome de lyse
- Nutrition artificielle (parentérale+++) est fréquemment nécessaire.
- **Anti-émétiques** systématiques:
  - neuroleptiques (Primpéran, Motilium® ou les anti-sérotoninergiques (Zophren® et Kytril®)
  - à débuter la veille au mieux, et à potentialiser par les corticoïdes;
- **Lutte contre la diarrhée** (régime sans résidus voire repos digestif et ralentisseurs du transit) qui si elle est trop importante doit faire interrompre le traitement.
- Une **dyspnée** doit faire évoquer:
  - Anaphylaxie = survenue immédiate, accompagnée d'urticaire → arrêt immédiat de la perfusion, O_2, corticoïde, anti-histaminique, surveillance TA, SpO2 et régression des signes.
  - Pneumopathie d'hypersensibilité = survenue + tardive, syndrome interstitiel, LBA évocateur → arrêt du traitement, corticoïdes.
  - Sepsis (*pas forcément pulmonaire*) = survenue dans une période de neutropénie + tableau infectieux ± bruyant → cf. agranulocytose si correspond au tableau typique ; si plus tardif = penser à une pneumocystose.
- Lutte contre la **cystite hémorragique** par l'hyper-hydratation (prévient le caillotage) et un **protecteur vésical** = Mesna® (=uromitexan)

CHIMIOTHERAPIE : LUTTE CONTRE LES TOXICITES

- **Insuffisance rénale aiguë** est fréquente et souvent multifactorielle (lyse tumorale, toxicité propre des drogues..) → hyper-hydratation ± alcaline, uricolytiques, ± diurétiques voire dialyse si menaçante ; elle est dans la grande majorité des cas réversible.
- **Eruptions cutanées** sont respectées et traitées symptomatiquement (antipyrétiques, anti-histaminiques..) tant qu'elles sont "bien tolérées"
- Lésions muqueuses = antalgiques (majeurs si besoin), **lutte contre la sur-infection** par les bains de bouche, voire les anti-viraux par voie générale : Chibro-cadron® systématique si Aracytine.
- **Alopécie** est parfois prévenue par la pose d'un casque réfrigérant mais qui est accusé par certains de faire du crâne un sanctuaire de cellules tumorales.
- Toxicité **hématologique**:
  - Prévenue par l'emploi de **facteurs de croissances hématopoïétiques** : G-CSF (Neupogen®) ou GM-CSF (Leucomax®) à administrer 2 ou 3 jours avant la fin de la chimiothérapie.
  - Peut être traitée par transfusion de produits sanguins (culots globulaires, concentrés plaquettaires d'aphérèse...)
  - EPO recombinante (Néo-recormon, Eprex® ...) a vu également des indications apparaître
  - Méthotrexate, pour lequel on dispose d'un antidote spécifique = acide folinique prescrit 24 heures après la cure.
- **Toxicité cardiaque** des anthracyclines est prévenue par l'emploi de Cardioxane® (protecteur myocardique) et dépistée par des écho-cœur régulières.
- **EFR** avant la bléomycine et éviction si possible des co-facteurs de toxicité pulmonaire.
- **Antalgiques adaptés (anti-épileptiques ou antidépresseurs si douleur neurologique) anxiolytiques et psychothérapie de soutien sont INDISPENSABLES !**

- Et dans tous les cas une surveillance rigoureuse est gage de bonne conduite de la chimiothérapie.

HORMONOTHERAPIE

L'hormonothérapie est un traitement spécifique des cancers hormono-dépendants, ceux dont la croissance est sous l'influence (partielle) d'une sécrétion hormonale ; les 2 principaux sont les cancers du sein et de la prostate.

On peut décrire trois classes :

- Agonistes de la LH-RH → ils vont avoir un effet inhibiteur sur la sécrétion des gonadotrophines. Cet effet est évidemment réversible. Leur effet inhibiteur est précédé d'un effet *flare-up* ayant un effet stimulant et qui peut donc activer le processus tumoral → risque de complication lors du premier mois de traitement
- Blocage périphérique :
  - Chirurgicaux : castration ovarienne, pulpectomie. Techniques irréversibles mais peu coûteuses et efficaces
  - Médicaux : anti-aromatases → bloquant la conversion des androgènes aux niveaux des organes hormono-dépendants
- Blocage intra-tumoral : les médicaments sont dirigés contre le récepteur de l'hormone. On utilise des anti-androgènes, des anti-œstrogènes.

Les effets indésirables sont :

- Généraux : induction d'une ménopause chez la femme (bouffées de chaleur, baisse de la libido, ostéoporose → supplémentation ++), andropause chez l'homme
- Spécifiques : exemple des anti-androgènes et des cytolyses induites.

L'efficacité du traitement hormonal est conditionnée à la présence des récepteurs tumoraux sur la tumeur.

N°142. Prise en charge et accompagnement d'un malade cancéreux à tous les stades de la maladie. Traitements symptomatiques. Modalités de surveillance. Problèmes psychologiques, éthiques et sociaux.

Annonce du diagnostic :

- L'information doit se faire lors d'une consultation ou dans une chambre (pas dans un couloir ni au téléphone)
- Utiliser un langage simple et compréhensible par le patient.
- Délivrer progressivement l'information (ne pas hésiter à annoncer le diagnostic au cours de deux ou plusieurs entretiens)
- Accompagner l'annonce du diagnostic avec un projet thérapeutique, positif, qui sera générateur d'espoir.
- Ecouter le malade, le laisser exprimer ses émotions
- Conclure l'entretien en état très précis sur les suites immédiates : rendez-vous, calendrier de soins, ...

Réactions normales :
Emotion, peur,
Inquiétude sur le diagnostic et le traitement
Angoisse de mort
Répression des affects

Réactions pathologiques :
Dépression
Manifestations anxio-dépressives
Altération du fonctionnement social ou professionnel

Risque suicidaire :

Le risque est plus élevé lors des premiers mois après l'annonce d'un cancer.

Facteurs de risques :

- Gravité de la maladie,
- Dépression actuelle ou ancienne,
- Antécédents psychiatriques,
- Tentatives de suicides anciennes du patient ou dans sa famille,
- Délire,
- Dépendance médicamenteuse ou toxique,
- Epuisement physique.

PRINCIPES DE SURVEILLANCE DES CANCERS

La guérison est un stade difficile à atteindre car les rechutes sont toujours possibles même après une longue période de rémission.

Le risque de récidive dépend de :

- Type de tumeur : cancers du sein (récidives +++) / maladie de Hodgkin (--)
- Stade de la tumeur au moment du diagnostic.
- Traitements utilisés .../...

Le principal critère à évaluer est la **survie sans maladie** d'une population traitée.

La surveillance d'un cancer doit comporter les éléments suivants :

- Evaluation des résultats +++
- Vie du patient : réintégration sociale, professionnelle, psychologique
- Effets indésirables ou secondaires des traitements
- Dépistage PRECOCE d'une éventuelle récidive (locale, régionale ou à distance) → traitement de rattrapage

1) Rythme : il varie selon les types de cancers, mais le plus souvent : tous les 3-4 mois les deux premières années puis tous les 6 mois pendant 3 ans et enfin tous les ans.
2) Clinique : examen complet avec particulièrement → symptômes d'appel, aires ganglionnaires, récidive d'un syndrome paranéoplasique, ...
3) Paraclinique : biologiques, imagerie, endoscopie ... Adaptés à la clinique



Métastases de la fosse postérieure découvertes à la suite de céphalées occipitales ATCD de cancer du poumon

PRINCIPES DE LA PRISE EN CHARGE : REINSERTION

Elle vise à favoriser le rétablissement complet et à rétablir le patient dans son **statut antérieur à la maladie** (au plan familial, conjugal, social, sexuel, du travail, ...) par une **prise en charge globale**, fonctionnelle, psychologique et sociale.

Cette prise en charge s'entend pour tous les stades de la maladie et pas seulement une fois la guérison obtenue.

La réinsertion est :

- Fonctionnelle : limiter les réactions au traitement, diététique, rééducation fonctionnelle, reconstructions chirurgicales (prothèse mammaire, ...)
- Physique : mesures hygiéno-diététiques, prise en charge des troubles de la sexualité, contraception pendant et après un traitement tératogène, prise en charge d'une ménopause, préservation de la fertilité (CECOS, banque de sperme, transplantations d'ovaires avant une radiothérapie pelvienne, ...), vaccinations avant une immunodépression iatrogène, ...
- Psychosociale : prise en charge de l'anxiété, de la dépression, soutien des parents, amis, personnel soignant, explications répétées des traitements et de leurs effets secondaires, ...
- Sociale : obtention d'aides sociales, financières, ... avec les assistants socio-éducatifs, associations de malades, services sociaux privés ou publics, ...

La réinsertion fait partie à part entière du traitement d'un cancer +++

SOINS PALLIATIFS :

Ce sont des **soins actifs** dans une approche globale de la personne atteinte d'une maladie grave évolutive ou terminale.

Ils doivent prendre en charge :

- **Les douleurs physiques,**
- **La souffrance psychologique,**
- **Les problèmes sociaux,**
- **La spirituelle.**

Ils sont **multidisciplinaires**, s'adressent au patient, à sa famille, ses proches.

Ils peuvent être réalisés à domicile ou en institution.

Ils veulent privilégier les traitements améliorant les conditions de vie du malade, en soulageant les souffrances et la douleur plutôt que de prolonger la durée de vie indépendamment de la qualité de vie.

Un traitement palliatif idéal serait :

- **Sans danger pour le patient**
- **Bien toléré**
- **Efficace**
- **Facilement accessible**
- **Peu coûteux**
- **Ne nécessitant pas d'intervention répétée**

Le décès peut survenir :

- A l'hôpital dans un service de médecine curative, en institution
- En unité de soins palliatifs
- A domicile (dans le cadre d'une hospitalisation à domicile ou non.

Le **maintien à domicile doit toujours être privilégié** +++ (en fonction des possibilités de la famille).

L'acharnement thérapeutique est à proscrire chez ce genre de patients (*Code de Déontologie médicale*). Pour l'éviter :

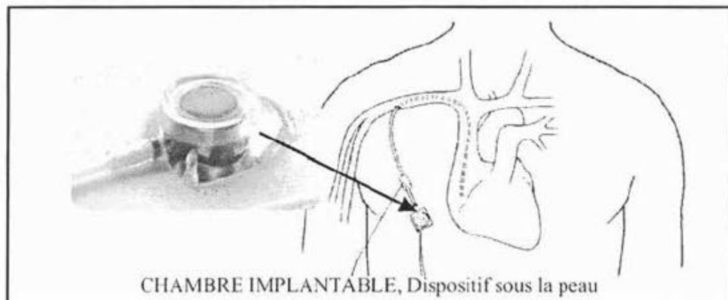
- Communication fréquente entre les soignants, la famille,
- Prise en charge du sentiment de culpabilité de l'équipe soignante
- Respect des désirs du patient
- Intervention d'équipe extérieure au service, d'unité de soins palliatifs

PRISE EN CHARGE DES PATIENTS : ABORD VEINEUX

<u>Abords veineux :</u>

Il faut éviter les perfusions périphériques itératives (désagréables, risque d'extravasation, prévention du capital veineux, ...)

	Chambre implantable	Cathéter Central
Avantages	Risque infectieux limité Vie normale en dehors des perfusions, très bien pour les chimiothérapies ambulatoires ou qui nécessitent des hospitalisations espacées Entretien simple	Débit important Pose facile en urgence Facile à retirer Adapté pour les chimiothérapies lourdes et les greffes, la réanimation
Inconvénients	Faible débit de perfusion Inadapté pour les hydratations massives, les chimiothérapies lourdes, les greffes, nécessitée d'un bloc pour les poser et les enlever	Manipulation soigneuse, entretien nécessaire (héparinisation, pansement), douche possible avec une protection, Risque infectieux


CHAMBRE IMPLANTABLE, Dispositif sous la peau

Le risque infectieux existe pour ces deux voies d'abord. +++ Il est cependant plus élevé pour les cathéters centraux → 20 à 25 % des infections nosocomiales.

La surveillance et les précautions d'asepsie sont fondamentales chez ces patients immunodéprimés (cancers, chimiothérapie, greffes, ...).

PRISE EN CHARGE DES PATIENTS : DOULEUR

Souvent sous-évaluée et pas qu'au stade terminal de la maladie ++++

Elle peut être :
- Par excès de nociception → Stimulus → fibres nerveuses de type C.
- Par désafférentation → douleurs neurogènes sans stimulus, secondaires à un dysfonctionnement du système nerveux central ou périphérique

Evaluation de la douleur :
- Echelles unidimensionnelles : EVA (échelle visuelle analogique) +++, EN (échelle numérique)
- Echelles multidimensionnelles : évaluent le retentissement sur la qualité de vie, détaillent les caractéristiques de la douleur.
- *Chez le patient comateux :* faciès, sueurs, pouls (tachycardie)

TRAITEMENT DE LA DOULEUR PAR EXCES DE NOCICEPTION :

Antalgiques du palier I : Paracétamol *Dafalgan®*. **Proparacétamol** *Perfalgan®*. ...
Antalgiques du palier II : Dextropropoxyphène *Di-Antalvic®*. **Tramadol** *Topalgic®*.
Antalgiques du palier III : Morphine

On utilise : antalgique de niveau I puis association I + II puis morphine seule ou en association. Douleurs sévères (EVA > 8) → morphine utilisée d'emblée.

Traitement d'une douleur chronique par la morphine :

Privilégier la voie orale +++ et les formes LP ++
- Moscontin®, Skénan® *(action en 1 heure)* : 60 mg/j en deux fois ou Morphine 60 mg/j en 6 prises
- Interdoses d'Actiskénan® *(actif en 30')* : de 10% de la dose quotidienne

Evaluation de l'efficacité après 24 heures : EVA, nombres d'interdoses prises
- Si traitement insuffisant : augmentation de la dose quotidienne de 50%
- Augmentation toutes les 24 heures jusqu'à obtention d'une analgésie suffisante
- Pas de limitation de doses

1 mg de morphine **en IV** = 3 mg de morphine **per-os**
1 mg de morphine **en SC** = 2 mg de morphine **per-os**

La morphine peut également être prescrite sous forme de patch (Fentanyl-Durogésic®) : posologie initiale 25 µg sur 3 jours.

PRISE EN CHARGE DES PATIENTS : DOULEUR

Effets secondaires des morphiniques → prise en charge +++

- Confusion, cauchemar → adapter la posologie
- Constipation → maintient d'une activité physique, apports liquidien, régime sans fibre, laxatifs +++,
- Nausées, vomissements → Primpéran®, Haldol®
- Somnolence → disparaît progressivement
- Xérostomie → soins de bouche
- Eviter l'alcool, les interactions médicamenteuses
- Augmentation et diminution progressives des doses
- Détresse respiratoire par surdosage (rare si la morphine est bien prescrite avec une augmentation progressive des doses)
  - Vérifier la présence d'un myosis → pas de surdosage morphinique sans myosis
  - Réanimation → désobstruction des VADS, oxygénothérapie, ventilation
  - Narcan en IV si fréquence respiratoire < 10/min
  - Prévention : attention aux insuffisances rénale ou hépatique, aux personnes âgées ++++

TRAITEMENT DE LA DOULEUR PAR DESAFFERENTATION :

Traitement complexe → intérêt de la prise en charge par spécialiste

- Traitement étiologique → exérèse d'une masse comprimant un nerf, chimiothérapie, radiothérapie, ...
- Traitement médicamenteux :
  - Antalgiques classiques et/ou Corticothérapie : diminution de l'œdème comprimant un tronc nerveux
  - Antidépresseurs : Anafranil, Laroxyl® avec augmentation progressive de la posologie, délai d'efficacité (10 à 15 jours) →pour le fond douloureux
  - Anticonvulsivants : utiles pour les douleurs à type de fulguration, le Rivotril® en goutte voire IV pour les douleurs suraiguës
  - Blocs nerveux, neurolyses, neurochirurgie, traitements intrathécaux

AUTRES TRAITEMENTS DE LA DOULEUR :

- Douleur liées au soins → patch d'Emla®, anesthésie locale à la Xylocaïne
- Douleurs osseuses (métastases, myélome, ..) → Biphosphonates (Arédia®)
- Douleurs viscérales → antispasmodiques Spasfon®, anticholinergiques
- Spasmes musculaires → benzodiazépine, myorelaxant
- Psychothérapie ++
- Kinésithérapie, Cures thermales, physiothérapie

PRISE EN CHARGE DES PATIENTS : NUTRITION

La prise en charge nutritionnelle est fondamentale chez ces patients souvent dénutris et notamment au cours des chimiothérapies.

- Alimentation diversifiée, pas de régime trop strict
- Compléments oraux hypercaloriques, hyperprotéinés
- Si besoin → nutrition parentérale/entérale. Toujours privilégier la nutrition entérale si possible
- Traitement du cancer lui-même
- Prise en charge des affections gênant la prise alimentaire :
    - Xérostomie → sialogogue
    - Mycose buccale → bains de bouche, antifongique
    - Soins dentaires (prothèse adaptée, bains de bouche, antiseptique)
    - Œsophagite, vomissements → inhibiteur de la pompe à proton, Primpéran®, Zophren®
    - Traitements de trouble métabolique (hypercalcémie→vomissement), intolérance médicamenteuse, syndrome dépressif, ...

PRISE EN CHARGE DES PATIENTS : VOMISSEMENTS

Ces symptômes sont fréquents (chimiothérapie, tumeur en elle-même, occlusion, hypercalcémie, HTIC, opiacés au début, ...)

- Alimentation → petits repas, boire en petite quantité, pas de décubitus en post-prandial immédiat, ...
- Traitement médicamenteux :
    - Stimulant la motricité : Primpéran® (métoclopramide), Motilium® (dompéridone)
    - Action centrale → Haldol®
    - Sétrons →(Zophren®, Kytril®, ...)
    - Corticoïdes d'action non élucidée

PRISE EN CHARGE DES PATIENTS : DYSPNEE

Le traitement est surtout **étiologique**.

- Surinfection : bactéries, champignon, pneumocystose, Aspergillose
- Lymphangite carcinomateuse, compression médiastinale, ascite
- Epanchement pleural
- Bronchospasme, obstruction bronchique, hypersécrétion bronchique
- Insuffisance cardiaque, anémie, péricardite,
- Embolie pulmonaire,
- OAP (rechercher une cardiopathie sous-jacente : anthracyclines +++)
- Acidose, tumeurs cérébrales
- Surdosage morphinique

PRISE EN CHARGE SOCIALE DES PATIENTS

Le soutien des patients et de leur famille passe aussi par un partenariat avec les travailleurs sociaux. Il existe plusieurs types de prise en charge pour faciliter la vie des patients et de leur famille.

- Le remboursement des dépenses de santé avec **l'Affection de Longue Durée, Exonération du Ticket Modérateur** et la couverture sociale (mutuelle et **Couverture Médicale Universelle**) : les frais d'hospitalisation (Soins, Forfait Journalier)
- Les arrêts de travail :
  - L'indemnisation financière en cas d'arrêt maladie (selon le statut professionnel du patient) permet le versement d'indemnités journalières et/ou de compléments de salaire.
  - Mi-temps thérapeutique (reprise de l'activité professionnelle à temps partiel) complété par des indemnités journalières.
  - Passage en invalidité.
- Les autres prestations :
  - COTOREP (Commission Technique d'Orientation et de Reclassement Professionnel) :
    - Allocations financières (Allocation aux Adultes Handicapés et Allocation Compensatrice aux Tierces Personnes)
    - Avantages sociaux (Carte d'Invalidité, macaron Grand Invalide Civil).
  - Aide Personnalisée à l'Autonomie, (> 60 ans), sous conditions médicales, administratives et de ressources.
  - Abattement sur les ressources de l'ordre de 30 % si le malade peut justifier 6 mois d'arrêt de travail consécutifs indemnisés au titre d'une Affection de Longue Durée.
- Les aides à domicile sont possibles par :
  - Service de Soin à Domicile, Hospitalisation à Domicile, auxiliaire médical, aide-ménagère, travailleuse familiale, tierce personne, portage de repas à domicile, télé-alarme...
  - La prise en charge financière du maintien à domicile avec pour les soins la Caisse de Sécurité Sociale dont dépend le patient et pour les services annexes différentes aides selon des critères à la fois administratifs, financiers et médicaux.

N°143 - AGRANULOCYTOSES IATROGENIQUES

-Définition :

- **Neutropénie** : Polynucléaires neutrophiles < 1500.10^6/L
- **Agranulocytose** : Polynucléaires neutrophiles < 500.10^6/L
- **Risque infectieux majeur** dès que les Polynucléaires neutrophiles < 200.10^6/L

Mécanisme	Description	Clinique	Médicament
Immuno-allergique	1 Après contact avec médicament, formation d'Ac qui avec le complément lysent les PNN Présence du médicament nécessaire	Brutale, indépendant de la dose, les Ac anti-PNN peuvent être mis en évidence avec la présence du médicament 8-15 jours après le début du traitement	Aminopyridine++++ Pénicillines, Antithyroïdiens, Sels d'or
	2 Formation de complexes immuns circulants contre le médicament qui vont détruirent les PNN Présence du médicament non nécessaire	Brutale, indépendant de la dose, Les Ac anti-PNN peuvent être mis en évidence sans le médicament	Quinine
Toxique	Toxicité directe sur la moelle ou les cellules progénitrices Présence du médicament nécessaire	Progressif, dose dépendant, dès la première utilisation, même effet en cas de reprise	Phénothiazine, Chlorpromazine, Captopril® Chimiothérapie
Inhibition de la granulopoïèse	Inhibition du développement des progéniteurs granulo-macrophagiques	Progressif, dose dépendant, dès la première utilisation	Acide valproïque, β-lactames, carbamazépine

AGRANULOCYTOSE

Symptômes

- Prise médicamenteuse +++ (à rechercher à l'interrogatoire),
- Angine ulcéro-nécrotique → anaérobie ++, ulcération buccale
- Fièvre +++ (devient le seul signe d'infection),
- Frissons, tachycardie,
- Examen clinique complet pour recherche des autres localisations infectieuses



Examens complémentaires : EN URGENCE

- <u>NFS</u> : Polynucléaires neutrophiles < 500, inversion de la formule lymphocytaire, autres lignées normales (sauf si CIVD : thrombopénie)
- **<u>Myélogramme</u> :**

  Cellularité normale, pas de blastes, pas de corps d'Auer,

  Atteinte élective de la lignée granuleuse :

  → Soit absence totale de précurseurs → 10/15 jours d'évolution, risque infectieux +++

  → Soit pseudo-blocage +/- précoce → guérison plus rapide
- Radiographie de thorax, Hémocultures++++, Prélèvements bucco-pharyngés, ECBU, Prélèvements multiples, Ponction lombaire si besoin



Diagnostic Etiologique :

- Interrogatoire,
- Imputabilité intrinsèque et extrinsèque,
- Recherche des Ac anti-PNN avec et sans le médicament

Agranulocytose chez le patient SANS chimiothérapie :

URGENCE THERAPEUTIQUE

- Hospitalisation +/- Réanimation
- Isolement protecteur, hygiène stricte,
- **Arrêt du médicament responsable à VIE,**
- Sans étiologie → Arrêt de tous les médicaments non indispensables
- Réalisation de prélèvements multiples.

Si fièvre

- **Antibiotiques IV** après hémocultures (ex : Tazocilline® + Gentamycine®),
- si fièvre persiste à 48h : ajout Vancomycine® IV,
- si fièvre persiste à 72 heures : ajout **antifungique** (Amphotéricine B®)

- **Facteurs de croissance** : (Neupogen®) accélère la récupération granuleuse

Sans fièvre

- **Prélèvements systématiques,**
- **PAS d'antibiotiques systématiques**

- **Contre-indication à VIE** du médicament,
- **Education** du patient,
- Déclaration à la **pharmacovigilance.**
- **Carte d'allergie**
- **Liste des médicaments avec la même molécule**

Agranulocytose chez le patient SOUS chimiothérapie :

Elle commence vers le 3ème - 4ème jour.
Le taux le plus bas (nadir) est généralement atteint vers le 8ème - 12ème jour.

Prévention

Pas de début de chimiothérapie si PNN < 1500
Surveillance régulière de la NFS pendant et après la cure
Surveillance de la température +++
Administration préventive de facteur de croissance granulocytaire prescrit dès la fin de la cure :

- G-CSF : Neupogen®, Granocyte®
- GM-CSF : Leucomax®

En cas de neutropénie non fébrile :

- Le patient peut rester à domicile → surveillance de la fièvre ++++
- Prescription d'Antibiotiques à prendre à domicile en cas de fièvre.

Prise en charge d'une agranulocytose fébrile

- Hospitalisation **en urgence**,
- Isolement en chambre à flux laminaire si neutropénie prolongée
- Prélèvement multiples, RXT, ECBU, …
- Antibiothérapie à large spectre, probabiliste, adaptée secondairement à l'antibiogramme :
    - (Augmentin® + quinolone) ou (C3G+aminosides) IV
- Souvent transfusions de globules rouges ou plaquettes car aplasie fréquente
- Surveillance régulière.

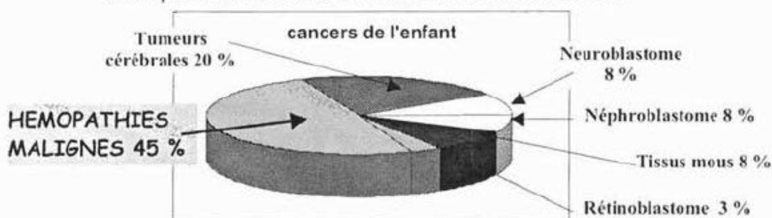
Les facteurs de croissance n'ont pas d'indication ici, car on n'a jamais prouvé une utilité dans le traitement des agranulocytoses fébriles. Ils sont indiqués pour la prévention des agranulocytoses fébriles en sortie de cure.

N°144 - TUMEURS DE L'ENFANT

Epidémiologie-généralités :

- Les cancers de l'enfant (âge < 15 ans) représentent moins de 1 % des cancers ; au-delà de 3 ans, il s'agit de la 2ème cause de décès (après les accidents).
- 1800 nouveaux cas/an dont 2/3 guérissent globalement.

La répartition des différents cancers est la suivante :



- Le neuroblastome et le néphroblastome représentent 80 % des tumeurs abdominales.
- Rareté des carcinomes et grande fréquence des tumeurs embryonnaires, à croissance cellulaire très élevée (ce qui explique la bonne efficacité de la chimiothérapie et de la radiothérapie).

Facteurs étiologiques :

2 groupes distincts (*comme c'est souvent le cas en cancérologie*) :

- Constitutionnels (et on peut même dire génétique ici) :
  - **Syndromes pré-néoplasiques** : génodermatoses, phacomatoses (cf. tumeurs cérébrales), déficits immunitaires ...
  - **Anomalies chromosomiques** : Trisomie 21 → leucémie aiguë, gène WT1 pour les tumeurs de Wilms
  - **Rétinoblastome** à transmission autosomique dominante
  - **Divers** : cryptorchidie, syndrome de Li-Fraumeni, *Xeroderma Pigmentosum* (spino- et basocellulaires), anémie de Fanconi, PAF ...
- Acquis ou environnementaux (RARES : ce sont des enfants !) :
  - **Physiques** = rayonnements UV ou ionisants ; c'est l'occasion de rappeler le rôle néfaste des radios anténatales, surtout au 3e trimestre de la grossesse++
  - **Chimiques** = le cas du Distilbène®, responsable de carcinome vaginal ou cervical, à cellules claires chez les jeunes filles exposées *in utéro* au produit.
  - **Viraux** : **EBV** impliqué dans les lymphomes de Burkitt, **VHB** pour l'hépatocarcinome, **VIH** pour les lymphomes cérébraux, le kaposi, ...

TUMEURS DE L'ENFANT

Hémopathies malignes et tumeurs cérébrales : cf. QS

Les tumeurs abdominales :

Diagnostic à évoquer systématiquement devant toute augmentation du périmètre abdominal (*pas de conclusion hâtive sur une hypotonie des grands droits..*)

↓

La **clinique** (palpation la plus limitée et la plus douce possible) et l'**échographie** sont les 2 étapes clés pour l'approche d'un diagnostic

↓

Les 3 diagnostics les plus fréquemment retrouvés sont alors le **neuroblastome**, le **néphroblastome** et l'**hydronéphrose.**
Répartition des tumeurs abdominales :

Rétropéritonéales :
Neuroblastome, néphroblastome

Intrapéritonéales :
Lymphomes et hépatoblastomes

Particularités par rapport à l'adulte :

→ 3 grands signes d'appel cliniques sont :

- La **douleur** (elle n'est pas forcément exprimée comme telle, exemple chez le tout petit → diminution des activités.)
- Un **syndrome compressif** → compression médullaire ou "expansif" (une tumeur cérébrale avec une hypertension intracrânienne)
- Une **palpation** de la tumeur par les parents ou par un médecin.

→ 3 axes à mentionner pour les examens complémentaires :

- **Imagerie** : radios standard (ASP et RXT), échographie et TDM (incontournables), IRM souvent (exploration cérébrale et osseuse ++), scintigraphie parfois.
- **Biologie** : "standard" et marqueurs tumoraux (fondamentaux +++ valeur diagnostique, pronostique et pour le suivi thérapeutique)
- **Cytologie et/ou histologie** : sur un prélèvement de la tumeur ou d'une 2ème localisation.

→ 3 phases "classiques" du traitement sont:

- **Chimiothérapie d'induction** (ou néo-adjuvante ou de réduction de masse tumorale)
- **Chirurgie d'exérèse tumorale** avec bilan lésionnel, anatomopathologique et staging.
- **Traitement adjuvant** = chimiothérapie +/- radiothérapie adjuvantes

TUMEURS DE L'ENFANT : NEPHROBLASTOME

*(Anciennement appelé **tumeur de Wilms**)*

Définition : tumeur embryonnaire se développant au sein du parenchyme rénal, à partir du blastème rénal indifférencié.

Diagnostic :

- Touche l'enfant de **1 à 5 ans** (pic de fréquence vers **3 ans**)
- Enfant en bon état général. La masse est cliniquement évidente découverte par les parents ou par le médecin,

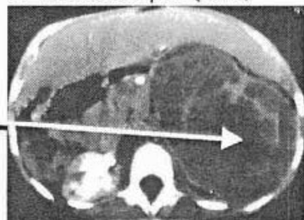
Il existe un contact lombaire (→ néphromégalie).
Signes cliniques : hématurie, HTA, douleur abdominales.
Métastases sont rares (10% environ) au moment du diagnostic.

> Tumeur fragile, à haut risque de rupture d'où l'importance +++ de la manipuler avec prudence

> Tumeur à croissance cellulaire ++ d'où l'augmentation rapide de taille fréquemment constatée.

Examens complémentaires :
Imagerie :

- **Echographie abdominale** : lésion rétro-péritonéale et intra-rénale ++, extension loco-régionale (vaisseaux, ganglions..) et métastatique (foie, pancréas..) ainsi que le rein contro-latéral → hypertrophie compensatrice, 2ème tumeur...
- **Uroscanner** : diagnostic positif, extension, évalue la fonctionnalité du rein controlatéral. *Attention à l'injection d'iode si insuffisance rénale +++*
- **Scintigraphie au DMSA** : médico-légal en cas de néphrectomie.
- **Radiographie du thorax**, TDM thoracique : métastases.
- Selon la clinique : TDM ou IRM cérébrale, scintigraphie osseuse, ...



Biologie :

- Standard → anémie, **fonction rénale**.
- Les marqueurs tumoraux sont négatifs.

> Pas de **ponction biopsie rénale** +++ sauf en cas de doute ou de tableau atypique : enfant > 6 ans, fièvre, calcifications, ...

Diagnostic différentiel :
Neuroblastome rétro-péritonéal, cancer à cellules claires, kyste multiloculaire.

Pronostic :
Classification opératoire :

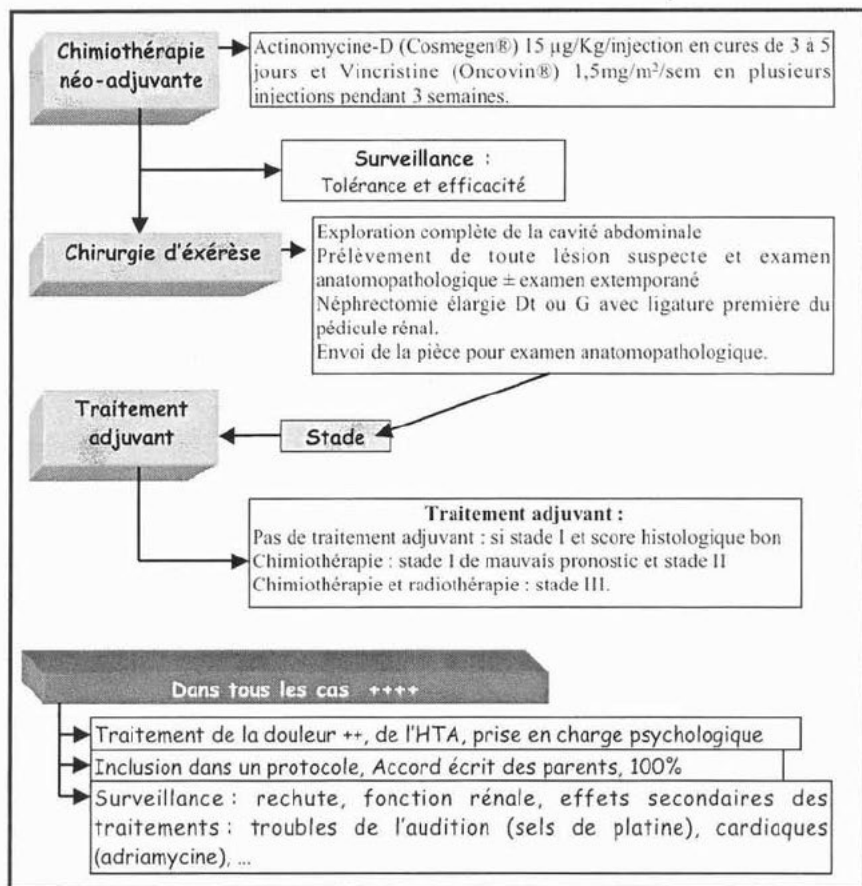
- I : Tumeur non rompue, limitée au rein, complètement réséquée
- II : Tumeur débordant le rein, résection complète
- III : Ablation incomplète, sans métastase à distance
- IV : Métastases
- V : Tumeur bilatérale

Classification histologique :

- Grade : Bas, intermédiaire ou haut risque

Survie : 80 % de guérison, tous stades confondus.

TUMEURS DE L'ENFANT : NEPHROBLASTOME



TUMEURS DE L'ENFANT : NEUROBLASTOME

(Parfois appelé sympathoblastome)

Définition : tumeur embryonnaire se développant au sein des formations nerveuses du système sympathique. Si la tumeur est mature, on parle de ganglioneurome.

Localisation :

- Rétro-péritonéale le plus souvent (3/4 des cas, médullo-surrénale ou chaîne paravertébrale),
- Thoracique parfois (tumeur du médiastin postérieur++),
- Rarement cervicale ou pelvienne.

Diagnostic :

- Touche l'enfant de **1 à 6 ans** (pic de fréquence vers **2 ans**)
- Par opposition au néphroblastome, la présentation initiale est souvent bruyante, évoquant d'emblée une pathologie grave.
- Fièvre, AEG et douleurs diffuses sont typiquement associées lorsque la maladie se révèle au stade métastatique (2/3 des cas) ;

Les **localisations secondaires** sont :

- Fréquemment hépatiques (± syndrome de Pepper),
- Osseuses (compression médullaire non rare),
- Sous-cutanées (nodules dont le caractère bleuté ou framboisé est évocateur).

Il peut s'agir d'une tumeur abdominale dure et bosselée ; les localisations plus rares donnent des signes en rapport avec la situation de la tumeur.

Enfin, découverte par :

Un syndrome **para-néoplasique** : →
- HTA,
- Cushing (sécrétion d'ACTH-like),
- Diarrhées (sécrétion de VIP),
- Signes neurologiques (ataxie, opso-myoclonies)...

Syndrome de **Pepper** : →
- Enfant < 6 mois,
- Hépatomégalie d'apparition rapide,
- Nodules sous-cutanés,
- Nodules de la moelle osseuse avec os normal

Diagnostic différentiel : dépend de la localisation tumorale, cf. p. 57 ; retenir qu'un tableau métastatique initial peut en imposer pour une leucémie.

TUMEURS DE L'ENFANT : NEUROBLASTOME

Examens complémentaires :

Imagerie :

- **Echographie, TDM abdominal** = lésion rétro-péritonéale, EXTRA-rénale, extension loco-régionale (vaisseaux, ganglions) et métastatique (foie...)
- **ASP et RXT** : calcifications fréquentes mais fines ; chercher des lésions osseuses costo-vertébrales et des métastases

3 autres examens incontournables :

- **IRM** → particulièrement pour l'envahissement vertébro-médullaire
- **Scintigraphie au MIBG** → (analogue de la guanéthidine, fixe les cellules chromafines) très sensible et spécifique.
- **Biopsie ostéo-médullaire** avec un myélogramme

Biologie :

Marqueurs tumoraux : +++ catécholamines urinaires (à rapporter à la créatinine) → HVA, VMA, adrénaline et noradrénaline, dopamine ; la NSE doit également être demandée (valeur pronostique ++)

Facteurs pronostiques : BETA

- Biologie (sanguine, caryotype, biol. mol...),
- Extension,
- Topographie (lésions thoraciques initiales plus favorables),
- Age (meilleur si < 1 an)

La survie globale varie donc de 30 à plus de 90 %.

Stade	Description
1	Tumeur localisée, retirée en totalité et Ganglions non envahis
2A	Tumeur localisée retirée incomplètement et Ganglions non envahis
2B	Ganglions loco-régionaux homolatéraux envahis
3	Tumeur de la ligne médiane ou la dépassant quelques soient les ganglions ou Ganglions controlatéraux envahis
4	Métastases ganglionnaires à distance ou hépatiques ou ostéomédullaires ou autres
4S	Tumeur localisée (1,2A ou 2B) avant 1 an, métastases limitées au foie, à la moelle osseuse ou à la peau (syndrome de Pepper)

Traitement du neuroblastome :

1) Neuroblastome localisé :

Chirurgie d'emblée si possible → résection incomplète ou ganglions envahis → chimiothérapie adjuvante.

Sinon = chimiothérapie néo-adjuvante, de réduction puis chirurgie ± re-chimio

2) Neuroblastome disséminé :

Chimiothérapie 1ère +++, chirurgie éventuelle d'exérèse des reliquats tumoraux puis 2eme chimiothérapie, avec intensification des doses et auto-greffe de cellules souches prélevées par cytaphérèse.

TUMEURS DE L'ENFANT : HEPATOBLASTOME

Définition :
Tumeur embryonnaire du foie, le plus souvent multi-focale.

Diagnostic :
Touche le **nourrisson** et l'enfant très jeune (**80 % ont moins de 3 ans**).
Circonstance de découverte :

- Tumeur abdominale +++
- Altération de l'état général, virilisation chez le garçon, puberté précoce iso-sexuelle (sécrétion d'HCG) ...

Examen complémentaire :
Imagerie :

- Echographie : lésion hépatique multilobée, évaluation de l'extension loco-régionale (vaisseaux, ganglions ...) et métastatique
- TDM thoraco-abdominal voire IRM → diagnostic positif et d'extension.
- Radiographie de thorax et ASP : peu d'intérêt.

Remarque: l'amputation ou la thrombose d'une branche porte ou d'une veine sus-hépatique est toujours très évocateur de la malignité lésionnelle.
Biologie :

- α-fœtoprotéine (diagnostique +++, pronostique et pour la surveillance
- Thrombocytose fréquente.

Diagnostic différentiel : CHC (plus rare), métastase d'un syndrome de Pepper, kyste biliaire, angiome...

Pronostic global : 70% de survie

Traitement :

- Chimiothérapie 1ère, d'induction
- Chirurgie de résection tumorale (hépatectomie partielle, tumorectomie voire transplantation hépatique)
- Chimiothérapie adjuvante
- Surveillance

TUMEURS DE L'ENFANT : particularités

Cliniquement le diagnostic de localisation d'une tumeur abdominale de l'enfant est très difficile : (petitesse de la cavité abdominale)
→ Une tumeur de l'hypochondre droit doit faire évoquer :

- Neuroblastome rétro-péritonéal,
- Néphroblastome du rein droit
- Hépatoblastome.

La chimiothérapie est très souvent utilisée en néo-adjuvante pour presque tous les cancers de l'enfant.

Il faut éviter les irradiations chez l'enfant en raison des cancers radio-induits à terme, et des effets secondaires, certaines séquelles sont particulières et à connaître : → 3 grands axes :

- Squelette : fragilisation osseuse et ralentissement de la croissance.
- Système nerveux : séquelles neuro-psychologiques, insuffisance endocrinienne...
- Appareil génital : infertilité (peut-être prévenu chez la fillette par une transposition ovarienne)

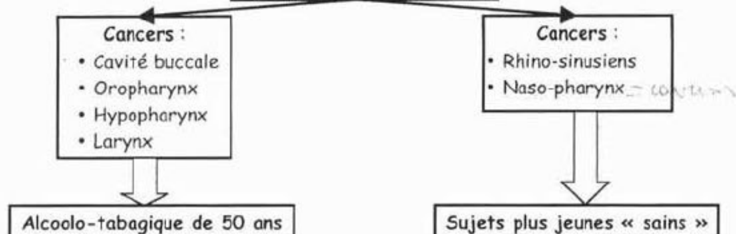
Les séquelles doivent se juger après la croissance +++

Pour tout dossier de cancérologie chez un enfant :

- Inclusion dans un protocole de recherche +++
- Explications ADAPTEES et répétées aux parents ET à l'enfant, sur le diagnostic, le(s) traitement(s), les effets indésirables, le suivi...
- Soutien psychologique de l'enfant et des parents
- Insister sur la prise en charge de la douleur +++ avec des échelles adaptées à l'âge de l'enfant
- Autorisation écrite des parents pour toute chirurgie.

N°145. Tumeurs de la cavité buccale et des voies aéro-digestives supérieures.

Ils représentent 20% de l'ensemble des cancers.



RAPPEL ANATOMIQUE :

Fosses nasales

Nasopharynx=Rhinopharynx=Cavum

Cavité buccale

Oropharynx

Hypopharynx

Langue

Larynx

Trachée

Oesophage

Cancers ORL : Généralités

Le **pharynx** est donc constitué de 3 étages :

Le rhinopharynx limité par :

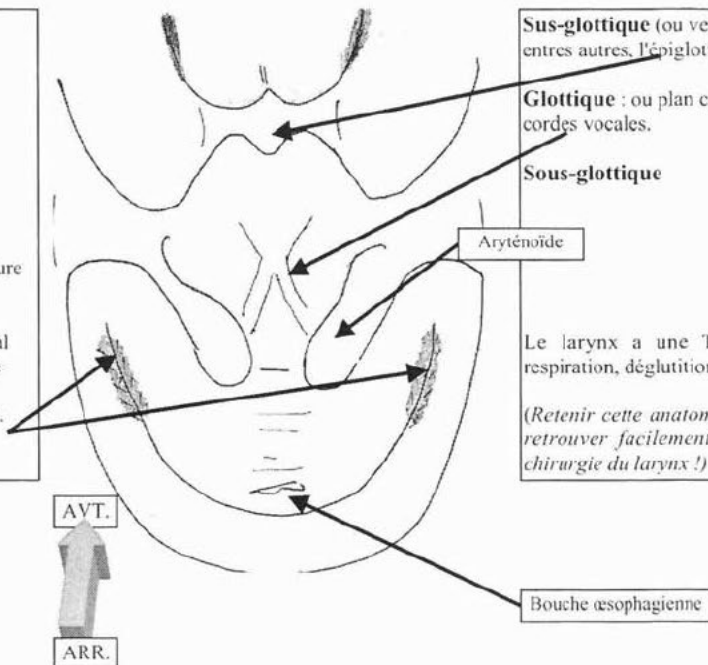
- Haut : base du crâne
- Avant : fosses nasales
- Arrière : rachis cervical
- Bas : oropharynx

Oropharynx :

- Latéralement : amygdales
- Haut : voile du palais
- Bas : bouche œsophage
- Arrière : paroi pharyngée postérieure

Hypopharynx :

- Derrière le pharynx, en fer à cheval
- Concavité antérieure dans laquelle
- S'insère le larynx.
- Il comprend les 2 sinus piriformes.
- (Gouttières enserrant le larynx)



Le **larynx** : réparti en 3 étages:

Sus-glottique (ou vestibule) qui contient entres autres, l'épiglotte

Glottique : ou plan cordal constitué des cordes vocales.

Sous-glottique

Le larynx a une **TRIPLE fonction** = respiration, déglutition et phonation

(Retenir cette anatomie fonctionnelle pour retrouver facilement les séquelles de la chirurgie du larynx !)

Cancers de la cavité buccale, hypopharynx et larynx : Points communs

Epidémiologie - généralités :

- touche classiquement l'homme entre 45 et 70 ans
- importantes variations géographiques

Facteurs de risques :

Tabac (dont cigares et pipes)
Alcool
} **ET l'association des 2 (→ synergie +++)**

Mauvaise **hygiène bucco-dentaire** souvent évoquée.

Anatomopathologie :

Ils se développent le plus souvent sur une muqueuse saine.

Ce sont des **carcinomes épidermoïdes**
± différenciés, très lymphophiles

- Evolution surtout loco-régionale (adénopathie +++, métastases rares au diagnostic : 10% des cas environ).
- En revanche une 2ème localisation (ORL, œsophage, poumon) est fréquente. Synchrone (< 6 mois entre les 2 diagnostics) ou métachrone (> 6 mois, de meilleur pronostic).

Modes de révélation :

- Les **4D** : **Dysphagie** (ou odynophagie), **dysphonie**, **dyspnée** (type laryngée) et **douleur** (de l'oreille +++ volontiers unilatérale, de la gorge ...)
- Adénopathie cervicale +++
- Crachat sanglant, sensation de "gène" pharyngée.
- Rarement : AEG et syndrome inflammatoire

Tout symptôme des VADS persistant (> 2 ou 3 semaines) → **Rechercher un cancer ORL, de l'œsophage ou du poumon**

Et surtout si patient alcoolo-tabagique ++++++

Cancers de la cavité buccale, hypopharynx et larynx : Points communs

Diagnostic positif :

Interrogatoire : date de début des signes, intoxications alcoolo-tabagiques, AEG..
Examen :
- *Complet → fréquence des localisations multiples*
- Inspection, palpation de la cavité buccale, du relief laryngé et des aires ganglionnaires
- Otoscopie → cherche une cause à une otalgie, si normale = très suspecte
- Naso-fibroscopie ou, à défaut, laryngoscopie indirecte (avec un miroir)
- Reste de l'examen général (métastases, tares viscérales majeures..)

> L'**ensemble des constatations faites au cours de cet examen est à reporter sur un schéma daté et signé.** (Réflexe pour toute la cancérologie)

Examens complémentaires :
- **Pan-endoscopie des VADS** au tube rigide, sous AG, avec biopsies systématiques et dirigées pour examen anatomopathologie extemporané et définitif.
- Scanner cervico-facial et thoracique et IRM réalisés pour le bilan d'extension

Bilan d'extension et d'opérabilité :

En plus des autres examens du diagnostic positif :
- Radio de thorax et TDM, fibroscopie bronchique, échographie hépatique. Les autres selon les points d'appel cliniques.
- Bilan pré-opératoire standard.
  - **Bilan nutritionnel** clinique et biologique ++++ (cf.QS)
  - Bilan **pré-chimiothérapie** :
    - Ionogramme, urée et créatinine + examen neurologique simple (pour les sels de platine) ± autres (à adapter aux drogues prévues)
  - Bilan **pré-radiothérapie** (+++ = grand classique en dossiers)
    - consultation stomato avec panoramique dentaire et clichés rétro-alvéolaires des dents malades
    - extraction de toute dent infectée ou siège d'une parodontolyse importante, détartrage des dents restantes, corrections des malpositions
    - confection de gouttières fluorées pour application quotidienne sur les dents et surtout les collets 10 min /jour dès la 1ère séance et A VIE.
  - Consultation **tabacologie** et **alcoologie** pour le sevrage (oubli=0).



Cancers de la cavité buccale, hypopharynx et larynx : Particularités de chaque cancer

Penser à chercher une **leucoplasie**, les signes sont discrets en général.
On peut voir une **diminution de la mobilité** de la langue
La **palpation** est le moment clé de l'examen : **toucher bidigital** (un doigt endo-buccal, un doigt exo-buccal

TOUT LESION LINGUALE DOIT ETRE BIOPSIEE +++++

Lésion du **sinus piriforme** > 80 % +++.

Souvent révélée par un symptôme pharyngo-laryngé persistant et/ou otalgie → **stade avancé**.
(Ex : otalgie unilatérale+corde vocale homolatérale immobile = savoir poser le diagnostic de T3 du sinus piriforme)

Tout signe d'appel de ce type nécessite un examen spécialisé en milieu ORL pour diagnostic rapide.

Surtout les **cancers glottiques** et sus-glottiques : (cancer sous-glottique rare).
Drainage lymphatique riche en sus- et sous-glottique mais inexistant au niveau glottique. Les cartilages et membranes limitent l'extension tumorale.

Cancer glottique : état pré-cancéreux à connaître = **laryngite chronique** avec dysplasie (FDR : tabac et surmenage vocal).
DYSPHONIE ⑧ (toute modification de la voix > 3 semaines = laryngoscopie ++)
Diagnostics différentiels : tuberculose laryngée, tumeur bénigne (valeur de la biopsie), paralysie récurrentielle (= simple immobilité laryngée)

Cancer sus-glottique : à considérer comme un cancer hypo-pharyngé. Les symptômes révélateurs sont mixtes (dysphonie, signes pharyngés ...).
Cancer sous-glottique : rare, dyspnée laryngée, dysphonie, mauvais pronostic

L'oropharynx :

Signes cliniques : **Dysphagie** (de type haute) ou **gêne pharyngée**, otalgie unilatérale et adénopathie (**sous-digastrique** ++). La palpation est fondamentale !

- **Amygdale** : symptomatologie pharyngée **unilatérale** (= mot-clé ++) (un syndrome angineux est possible) ; fréquence ++ des 2ème localisations, carcinome 80% sinon lymphome ; 30 % de survie à 5 ans.
- **Voile du palais** : rhinolalie (="parle du nez") et régurgitations nasales.
- **Bouche de l'œsophage** : gêne ou **déviation** (du coté lésionnel) à la protraction linguale, tirer la langue et palper la base (induration), **adénopathies bilatérales** (lymphophilie++), extension difficile à préciser.

Cancers de la cavité buccale, hypopharynx et larynx : Classifications TNM

T : Tumeur de la langue

Tis : cancer in situ
T1 : tumeur <= 2 cm dans sa plus grande dimension
T2 : tumeur entre 2 et 4 centimètres
T3 : tumeur entre 4 et 6 centimètres
T4 : tumeur envahissant l'os, les muscles extrinsèques de la langue, la peau

T : Tumeur de l'hypopharynx

<u>Trois régions anatomiques</u> : sinus piriforme, jonction pharyngo-œsophagienne (région rétro-cricoïdienne) ou paroi pharyngée postérieure.
Tis : cancer in situ
T1 : tumeur limitée à l'une des régions anatomiques de l'hypopharynx
T2 : tumeur envahissant plus d'une région, sans fixation de l'hémipharynx
T3 : tumeur envahissant plus d'une région anatomique ou une région adjacente, avec fixation de l'hémipharynx
T4 : tumeur envahissant les structures adjacentes (cartilages, tissus mous, ...)

T : Tumeur du larynx

	Glotte	Sus-glottique	Sous-glottique
Tis	Carcinome in situ		
T1	Limite : corde vocale, mobilité normale T1a : une corde T1b : 2 cordes	Limitée à une sous-localisation, mobilité normale	Limitée à la région
T2	Extension aux régions sus ou sous-glottique, mobilité normale ou diminuée	Envahissement de plus d'une sous-localisation de l'étage sus-glottique, mobilité normale	Limitée au larynx avec extension à une ou deux cordes vocales, mobilité normale ou diminuée
T3	Limitée au larynx mais corde vocale fixée	Limitée au larynx mais fixation et/ou autre indice d'infiltration tumorale profonde	Limitée au larynx avec fixation d'une ou de deux cordes vocales
T4	Envahissement du cartilage thyroide ou des structures extra-laryngées		

N : Ganglions

N0 : pas d'atteinte ganglionnaire
N1 : 1 ganglion envahi, unique, homolatéral <= 3cm
N2 :
- N2a : 1 ganglion envahi, unique, homolatéral, > 3 cm mais < 6 cm
- N2b : plusieurs ganglions envahis, homolatéraux, < 6 cm
- N2c : adénopathies multiples, bilatérales, ou controlatérales, < 6 cm

N3 : adénopathie(s) > 6 cm

M : Métastases

M0 : pas de métastases
M1 : métastases à distances

Le N et le M sont communs aux différents cancers ORL

Cancers de la cavité buccale, hypopharynx et larynx : PRISE EN CHARGE COMMUNE

- Arrêt de l'**intoxication alcoolo-tabagique** sous couverture psychologique et médicamenteuse (*non mis en 1er = risque de points négatifs voire de 0*)
- Décision de traitement **multi-disciplinaire** (ce qui est devenu obligatoire en cancérologie actuellement) entre chirurgiens, radiothérapeutes… et diététiciens pour les fréquents problèmes d'alimentation.
- La règle générale pour les cancers opérables est l'association **chirurgie + radiothérapie** *(± chimio néo-adjuvante et/ou adjuvante pour les lésions étendues)*

- **Traitement chirurgical** :
  - **T1-T2** → chirurgie partielle **T3-T4** → chirurgie plus agressive
  - Dans tous les cas (sauf exception) → curage ganglionnaire +++
  - Envoi de la pièce pour examen anatomopathologique
  - Toute opération lourde → trachéotomie (transitoire le plus souvent).
  - En cas de Laryngectomie Totale → trachéostomie définitive
  - Ne pas se méprendre : pelvectomie = ablation du plancher buccal (et non pas du pelvis …)

- **Radiothérapie** : cobaltothérapie externe le plus souvent (curiethérapie pour les petits cancers de la langue ou du plancher buccal) sur le lit tumoral et les aires ganglionnaires.
- **Chimiothérapie** : les drogues utilisées varient selon les protocoles et les habitudes de chacun ; les sels de platine restent une référence.
- Toujours parler à la fin de **rééducation** vocale, de **re-nutrition**, de soutien **psychologique** pour la poursuite du sevrage…

- **Surveillance** :
  - mensuelle la 1ère année puis plus espacée mais prolongée
  - **examen clinique** ORL, **pan-endoscopie** et imagerie cherchent à dépister une **récidive** locale ou ganglionnaire (les plus courantes) mais aussi **métastatique** et la survenue d'un **2ème cancer** des VADS
  - dépister et traiter les **effets secondaires** et les **complications** du traitement.

Cancers de la cavité buccale, hypopharynx et larynx : PRISE EN CHARGE SPECIFIQUE

Hypopharynx = cancer sinus piriforme ++

Chimiothérapie :
Néo-adjuvante : pour forme évoluée, afin de limiter la chirurgie mutilante (cisplatine, 5FU)

T1 ou T2 → **chirurgie conservatrice possible** (hémipharyngo-laryngectomie supra-cricoïdienne, pharyngo-laryngectomie partielle supra-glottique)

T3 ou T4 → pharyngolaryngectomie totale

N0 et N1 → Curage ganglionnaire fonctionnel
N2 et N3 → Curage radical (emportant le sterno-cléido-mastoïdien et la veine jugulaire interne)

Radiothérapie :
Seule à visée curative : 60-75 Gy (conserve la fonctionnalité)
Adjuvant (si adénopathies ou rupture capsulaire)
Néo-adjuvant (pour réduire le volume tumoral)

Pronostic :
Médiocre : 30 % de survie à 5 ans

Larynx = cancer de la corde vocale ++

Tumeur d'une corde vocale → cordectomie sans curage
Tumeur des 2 cordes vocales → laryngectomie partielle
Tumeur plus étendue → Laryngectomie totale avec reconstruction

Pronostic :
Bon car souvent découvert à un stade précoce → chirurgie peu mutilante le plus souvent.
95 % à 5 ans pour une corde vocale isolée, sinon 70 % de survie à 5 ans.

Larynx = cancer sus-glottique

T1 ou T2 : laryngectomie partielle
T3 ou T4 : laryngectomie totale

Pronostic :
50 à 60 % de survie à 5 ans.

Oropharynx

Bucco-pharagyngectomie trans maxillaire

Radiothérapie : si possible permet d'éviter une chirurgie mutilante

COMPLICATIONS DU TRAITEMENT

CHIRURGIE

Dépend du type de chirurgie :

- Conséquences physiques et psychologiques
- Trouble de l'articulé dentaire, troubles morphologiques
- En cas de trachéotomie : troubles du langage, trachéite, surinfections pulmonaires
- En cas de curage selon le type de chirurgie (étendue ou non)

RADIOTHERAPIE

Complications aiguës :

- Erythème,
- Ulcération cutanée,
- Radiodermite
- Myosite
- Xérostomie,
- Stomatite,
- Troubles de la déglutition,
- Dysphonie,
- Dysphagie
- Asthénie (3ème/4ème semaines)

Complications Chroniques :

- Xérostomie définitive,
- Ostéoradionécrose de la mandibule,
- Détérioration des dents,
- Trismus par fibrose musculaire

CANCER DU CAVUM

Cancer du cavum (= rhino-pharynx = naso-pharynx)

Epidémiologie-généralités:

- survient à tous les âges (enfant, adolescent, sujet jeune +++...)
- sex ratio = 1
- **asiatiques** et **nord-africains** sont particulièrement concernés +++ (critère très probable de reconnaissance en dossier à notre avis)

Etiologie et Facteurs de risques :

Plusieurs facteurs ont été identifiés (génétiques, alimentaires...) mais le plus significatif est le lien avec l'**EBV**:

- Il appartient au groupe des *herpès virus*
- La primo-infection dans l'enfance le plus souvent asymptomatique, ou sinon sous la forme d'une mononucléose infectieuse
- Il est impliqué dans la pathogénie de plusieurs cancers : cavum, LMNH type Burkitt, lymphome cérébral du SIDA ...

Ce lien étiopathogénique a des conséquences en pratique.

Anatomopathologie :

- Carcinome **indifférencié** > 8/10 fois +++
- Carcinome épidermoïde parfois, alors lié à une intoxication alcool-tabac.
- Lymphomes et rhabdo-myosarcomes sont plus rares encore (enfant++)

Modes de révélation:

- Signes otologiques : variés ++ (acouphènes, impression "d'oreille pleine"...) mais dominés par une hypo-acousie / surdité de transmission.
- Signes rhinologiques : obstruction nasale, typiquement unilatérale ± accompagnée d'une rhinorrhée volontiers sanguinolente.
- Adénopathie cervicale (le ganglion privilégié est le sous-digastrique++)
- Signes neurologiques : surviennent plus tardivement (céphalées, névralgies, diplopies) ...

Tous ces signes peuvent être présents :
-de façon isolée, alors propres à faire errer le diagnostic
-ou associés, alors très évocateurs++

CANCER DU CAVUM

Diagnostic positif:

Interrogatoire : origine ethnique, ATCD familiaux, ATCD personnels ORL, ancienneté des signes, caractère des douleurs...

Examen clinique :

- Otoscopie : recherche un aspect d'otite séreuse **unilatérale** (évocateur++)
- Rhinoscopies antérieure (souvent normale) et postérieure peuvent orienter le diagnostic
- **Naso-fibroscopie** +++ (cavoscopie ici) : examen au tube souple, réalisé en consultation → examen du cavum et retrouve le plus souvent la lésion.
- Palpation de toutes les aires ganglionnaires
- Examen neurologique

Pan-endoscopie et imagerie = idem que pour un cancer ORL.

Anticorps anti-EBV : peu d'intérêt pour le diagnostic positif proprement dit, mais surtout pour le pronostic et le suivi (exactement comme tout marqueur tumoral).

Diagnostic d'extension:

- Loco-régional : interrogatoire, examen clinique, pan-endoscopie et imagerie (= idem cancer ORL "classique")
- A distance : RXT et échographie abdominale ± autres selon la clinique.
- On peut citer les Ac anti-EBV.

Diagnostic d'opérabilité et bilan pré-thérapeutique :

Idem que pour les cancers ORL mais le plus souvent sujet jeune sans tares sous-jacente

Diagnostic différentiel :

- Lésions bénignes:
  - **hypertrophie des végétations adénoïdes** (enfant) ou **reliquat adénoïdien** (adulte)
  - polype antro-choanal
  - angiofibrome naso-pharyngé (cf. QS épistaxis)
- Lésions malignes : autres cancers du cavum ou du voisinage.

Evolution - Pronostic:

Cancer spontanément très agressif (comme la plupart des tumeurs indifférenciées, avec un potentiel mitotique important) => triple extension:

- Locale : voisinage
- Régionale : cancer hautement lymphophile
- A distance : métastases hépatiques, pulmonaires et osseuses.

2 facteurs pronostics essentiels → **type histologique** et **stade TNM**

Globalement ~ **50 % de survie à 5 ans**.

CANCER DU CAVUM

Traitement:

⇒ **radiothérapie externe** (clé de voûte du traitement) sur la tumeur (délicat +++) et toutes les aires ganglionnaires (libres ou envahies, seules les doses changent)

⇒ ± chirurgie des reliquats ganglionnaires

⇒ ± chimiothérapie

Surveillance :

- Clinique (avec cavoscopie)
- Imagerie (TDM +++)
- **Sérologique** +++ =Ac anti-EA, anti-EBNA et anti-VCA

AUTRES CANCERS ORL :

Cancer de l'ethmoïde

1) Histologie → adénocarcinome

2) Facteur de risque → infection rhino-sinusienne chronique, exposition professionnelle : poussière de bois, amiante, houille ... → reconnaissance possible en maladie professionnelle

3) Signes d'appel:

- Signes rhinologiques (idem cancer du cavum)
- Signes ophtalmologiques : exophtalmie
- Signes neurologiques (idem cancer du cavum)

Sinon les examens cliniques et para-cliniques pour aboutir au diagnostic positif et d'extension sont identiques à ceux demandés pour le cavum, à l'exception:

-des anticorps (aucun intérêt ici, bien évidemment)

-du bilan d'extension à distance, souvent inutile, la tumeur ayant une extension le plus souvent uniquement locale (même pas régionale=tumeur peu lymphophile)

Enfin le traitement est radio-chirurgical.

Le pronostic est de 50% de survie à 5 ans.

Cancers rares :

- Cancer du sinus maxillaire : épidermoïde, symptomatologie de sinusite maxillaire
- Cancers de la cloison nasale, du sphénoïde...

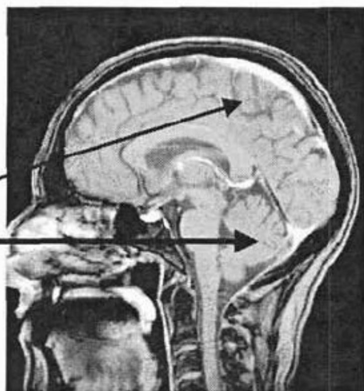
N°146 - TUMEURS INTRA-CRANIENNES

Epidémiologie - Généralités :

Pathologie rare (incidence=10/100000 par an) mais souvent grave.
Touche les 2 sexes de manière de manière égale et TOUTES les tranches d'âge

Plusieurs critères pour les classer :

- **Intra-axiales** (développées à partir du tissu cérébral proprement dit)
- **Extra-axiales** (espaces sous-arachnoïdiens ou paroi osseuse)
- **Anatomopathologique** : en fonction des cellules à partir desquelles elles se développent :
    - Cellules gliales
    - Arachnoïdiennes
    - Cellules de revêtement des ventricules
    - PNET (=tumeur neuro-épithélioïde primitive)
- **Topographie**: sus-tentorielle et
    - sous-tentorielle



En pratique clinique (et pour les dossiers) on oriente le diagnostic histologique en fonction de 2 critères majeurs :

Age → adulte ou enfant
Localisation → sus ou sous-tentorielle

Modes de révélation : selon la localisation :

Sus-Tentorielle

Signes de localisation +++ :

- crise comitiale d'autant plus suspecte qu'elle survient à un âge tardif et/ou qu'elle est focale,
- troubles sensitivo-moteurs,
- troubles visuels
- troubles endocriniens

HTIC + mais souvent au 2ème plan

Sous-Tentorielle

Signes cérébelleux
Atteintes des **nerfs crâniens** ou du **tronc cérébral** (surdité et neurinome du VIII)
HTIC +++ (obstacle à l'écoulement du LCR)

HTIC : céphalées à prédominance matinale, bilatérales, renforcements paroxystiques à la toux, changements de positions. Nausées, vomissements en jets soulageant les céphalées, surtout en cas de tumeur de la fosse postérieure chez l'enfant. Stase papillaire puis une atrophie optique. Chez l'enfant→macrocéphalie, dilatation des fontanelles puis disjonction des os du crâne→périmètre +++

TUMEURS INTRA-CRANIENNES

2 pièges diagnostics :

1) Toujours évoquer une tumeur cérébrale devant la plupart des **troubles psychiatriques** (ex : troubles de l'humeur, ralentissements idéo-moteurs).
2) Connaître **chez l'enfant les points d'appel** suivants : trouble de l'équilibre, douleur abdominale chronique, *latéro-antéro-colis* (sera présenté plus simplement comme un torticolis)

Point d'appel → **TDM cérébral** sans et avec injection de produit de contraste, **EN URGENCE** ! **L'IRM** cérébrale suivra quasi-systématiquement aujourd'hui.

Signes directs :

Lésion : siège, taille, limites, densité, prise de contraste
Oedème dit vasogénique
Rupture de la BHE.

Signes indirects :

Effet de masse : effacement des circonvolutions cérébrales, dilatation ventriculaire, déplacement de la ligne médiane conséquence de l'œdème
Hydrocéphalie obstructive
Engagement cérébral

Sémiologie IRM :

	T1	T2
Substance blanche	Hypersignal (blanc)	Gris foncé
Substance grise	Grise	Gris clair
LCR	Hyposignal (noir)	Hypersignal (blanc)
Lésion	Hypo-intense par rapport au parenchyme adjacent	Hyperintense par rapport au parenchyme adjacent
Œdème périlésionel	Hyposignal (noir)	Hypersignal (blanc)

TUMEURS INTRA-CRANIENNES CHEZ L'ENFANT

Orientation du diagnostic histologique:

Sus-tentorielle	**Cranio-pharyngiome +++**	17 % des tumeurs intra-crâniennes de l'enfant. Situés au dessus de la selle turcique Composés de kystes, d'une partie solide et d'une partie calcifiée.	TDM : masses arrondies, polylobés, avec des kystes et des calcifications IRM : kystes sont hyperintenses en T1 et en T2, les portions solides sont hypointenses en T1, hyperintenses en T2, prennent le contraste
	Autres tumeurs (plus rares) :	**Astrocytomes, Tumeurs de la région pinéale** (Pinéalome, pinéaloblastome, germinome, choriocarcinome, gliome, kyste bénin de la glande pinéale), **Papillome des plexus choroïdes**	
Sous-tentorielle ++++ (90 % des tumeurs de l'enfant)	**Astrocytome kystique du cervelet**	La plus fréquente, tumeur bénigne surtout de grade I, touchant le vermis et les lobes cérébelleux	TDM : Aspect de volumineuse tumeur hypodense, kystique avec nodule mural. IRM : Tumeur hypoT1 et hypoT2 prenant le contraste
	Médulloblastome ++	40 % des tumeurs de la fosse postérieure. PNET++, naissance dans le vermis cérébelleux puis diffusion dans les espaces sous-arachnoïdiens et le V4.	TDM : Masse du vermis hétérogène avec des calcifications qui prennent le contraste IRM : masse hypoT1 sauf dans les zones hémorragiques et hyperT2 dans les kystes et les zones de nécroses, rehaussement massif. Il se dissémine par le LCR, on retrouve des métastases spinales dans 30 % des cas → étude de la moelle.
	Ependymome	15 % des tumeurs de la fosse postérieure. Bénigne ± maligne, naissance dans la paroi du V4 ± envahissante (TC, cervelet..),	TDM : tumeur hypodense, solide du 4ème ventricule, hétérogène, ponctuée de calcifications prenant massivement le contraste IRM : hypo ou iso-intense en T1, hétérogène, prenant le contraste, hyperintense en T2. L'injection apprécie l'extension locale et recherche des métastases spinales Les métastases spinales sont d'autant plus fréquentes que le grade est élevé...

TUMEURS INTRA-CRANIENNES CHEZ L'ADULTE

<table>
<tr>
<td rowspan="3">Sus-tentorielle
++++

(65 % des tumeurs chez l'adulte)</td>
<td>Extra-Axiale</td>
<td colspan="2">Méningiome

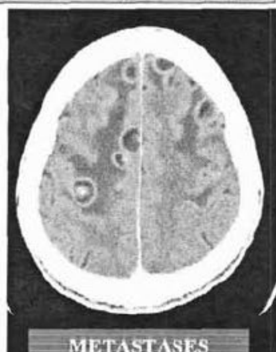
Sexe féminin
15% des tumeurs</td>
<td>Localisations préférentielles : la faux (simulant une affection médullaire, par compression des 2 lobules para-centraux → paraplégie) et la convexité (au contact du cortex → convulsions)
<u>TDM</u> : le plus souvent isodenses au parenchyme, calcifiés, rehaussement important, parfois modifications osseuses en regard (condensation ou épaississement).
<u>IRM</u> : T1 (hypersignal ou isosignal), T2 (signal variable selon l'histologie), prise de contraste majeure après injection avec un épaississement de la dure-mère.</td>
</tr>
<tr>
<td rowspan="2">Intra-Axiale</td>
<td colspan="2">Métastases

25 % des TC de l'adulte, volontiers multiples 80 %</td>
<td>Localisées à la jonction cortico -sous corticale ++
<u>TDM</u> : lésions arrondies entourées d'œdème, se rehaussant après injection de produit de contraste de façon nodulaire.
<u>IRM</u> : iso-intense en T1, hyperintense en T2, entourées par un œdème infiltratif hyperintense, la prise de contraste est annulaire.
<table>
<tr><th>Métastases</th><th>Aspect</th></tr>
<tr><td>Mélanome</td><td>Hyperdense en TDM, hyperT1, hypoT2</td></tr>
<tr><td>Digestive</td><td>Hypointense en T2</td></tr>
<tr><td>Cancer bronchique anaplasique</td><td>Aspect de miliaire</td></tr>
<tr><td>Sein</td><td>Métastases kystiques</td></tr>
<tr><td>Mélanomes, choriocarcinome</td><td>Métastases hémorragiques</td></tr>
</table>
Les 3 cancers les plus souvent en cause sont : poumon > sein > mélanome</td>
</tr>
<tr>
<td>T
U
M
E
U
R
S</td>
<td>Astrocytome

surtout de grade II et III</td>
<td>4 stades : I et II de bas grade (bénins) ; III (anaplasique) et IV de haut grade (malins)
Grade I et II : convexité des hémisphères, touchent la substance blanche en prédominant en frontal, pariétal et temporal. Ils ont une tendance évolutive lente.
Grade III (10 % des tumeurs intracrâniennes), touchent les surtout les hommes de 40 ans.
Tout astrocytome peut devenir anaplasique au cours de son évolution.
<u>TDM</u> : iso-hypodense, infiltrant le parenchyme, mal limitée, pas de prise de contraste.
<u>IRM</u> : hypointenses en T1, hyperintense en T2, ne prenant pas le contraste). Les grades III prennent le contraste, sont plus hétérogènes et présentent un œdème plus important.</td>
</tr>
</table>

		GLIALES	Glioblastome 50% des tumeurs cérébrales primitives	C'est un astrocytome de grade IV. Ils prédominent à l'âge moyen chez l'homme. Situés au niveau des **lobes frontaux** et **temporaux** et ont une croissance rapide avec une tendance à **envahir l'hémisphère controlatéral** via le corps calleux entre autre. TDM : lésion volumineuse, lobaire, hétérogène, irrégulière, avec des zones nécrotico-hémorragiques, l'œdème périlésionel est important. Prise de contraste hétérogène. IRM : masse hétérogène, hypointense en T1, hyperintense en T2, se rehaussant massivement au niveau des portions solides, délimitant ainsi les zones nécrosées
		GLIALES	Lymphomes	Souvent des lymphomes B de haut grade : sujet jeune → penser au VIH +++ TDM : isodense, prise de contraste des parois ventriculaires (=épendymite très évocatrice)
	Ligne médiane	**Intra-ventriculaire**		Papillomes et épendydomes
	Ligne médiane	**Région pinéale**		Germinomes, pinéalomes
	Ligne médiane	**Supra-sellaire**		Adénomes hypophysaires et craniopharyngiomes
Sous-tentorielle (35% des tumeurs)	**Neurinome** 35-40 ans plutôt la femme			Tumeurs extra-parenchymateuses, bénignes, se développant dans la gaine de Schwann des nerfs crâniens. Ils touchent le V, VII, mais surtout le VIII, jamais le II (dépourvu de gaine de Schwann). Neurinome de l'acoustique : 10 % des tumeurs intracrâniennes, 85-90% de celles de l'angle ponto-cérébelleux. TDM : Elargissement unilatéral du conduit auditif interne, prise de densité avec le produit de contraste homogène au niveau de l'angle ponto-cérébelleux, répercutions sur le LCR (déplacement du V4, dilatation des ventricules latéraux), élimine les autres tumeurs de l'angle ponto-cérébelleux (cholestéatomes, méningiomes) IRM : T1 iso ou hypointense par rapport à la substance grise, rehaussement massif, T2 : hypersignal ± marqué.
Sous-tentorielle (35% des tumeurs)	**Gliomes**			Grades II : développement dans la protubérance en la déformant et refoulant le V4 avec hydrocéphalie Grade III : développement à partir de la protubérance, extension ensuite vers les pédoncules ou vers le bulbe
Sous-tentorielle (35% des tumeurs)	**Hémangio-blastome** 8% des tumeurs postérieures			Survenue spontanément ou si maladie de Von Hippel-Lindau (l'ensemble du névraxe peut alors être touché). Situés surtout dans les hémisphères cérébelleux puis dans le vermis, toujours en superficie. TDM : kyste, bien limité, isodense au LCR, nodule mural isodense au parenchyme, rehaussé après injection. IRM : T1 (kyste isosignal par rapport au LCR, nodule isosignal au cortex, rehaussé de manière homogène) ; T2 (kyste en hypersignal, nodule isosignal par rapport au cortex).
Sous-tentorielle (35% des tumeurs)	Autres			Métas (cervelet+++) lymphome, méningiome

TUMEURS INTRA-CRANIENNES

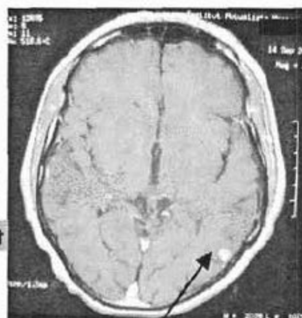


Diagnostic différentiel:

- **Abcès / Tuberculome** : surtout avec des métas car peuvent être multiples et prendre le contraste de manière circulaire.
- **Malformation artéro-veineuse** : fistule, anévrysme, cavernome ...
- Forme pseudo-tumorale d'une **maladie inflammatoire** : SEP par exemple

Evolution :

Très variable (et donc le pronostic également) dépendant du grade de malignité de la tumeur et de son opérabilité ; le glioblastome ayant une médiane de survie < 9 mois et certains méningiomes pouvant -après chirurgie- laisser 90 % de survie prolongée...



Métastases

Complications :

Complications menaçant le pronostic à court terme :

- **Hémorragie** (intra et/ou péritumorale) → HTIC
- **Hydrocéphalie** → **HTIC** → **Engagement**
- **Thrombophlébite cérébrale** (surtout avec des méningiomes affleurant la voûte crânienne)

Complications après traitement :

- **Récidive tumorale**
- **Iatrogénie**

Crise comitiale → **Récidive tumorale**
Radionécrose cérébrale post radiothérapie
Séquelle de la chirurgie

TUMEURS INTRA-CRANIENNES : TRAITEMENT

Traitement:

1) Etiologique:

- Chirurgical pour une exérèse tumorale la plus complète possible, envoi de la pièce en anatomopathologie
- Radiothérapie : pour les tumeurs malignes et/ou si la chirurgie a été incomplète ou impossible
- Chimiothérapie est parfois utilisée (mais les drogues passent souvent mal la barrière hémato-encéphalique) isolément ou en association avec les autres traitements.

2) Symptomatique +++ :

a) Lutte contre tous les facteurs d'hypoxémie et d'hypercapnie, qui aggravent toujours un œdème cérébral :

- Liberté des voies aériennes supérieures, O_2 nasal voire intubation et ventilation assistée (en cas de coma avec Glasgow < 7), aspirations régulières, kinésithérapie respiratoire ...
- Maintien d'une bonne hémodynamique, pour favoriser la perfusion cérébrale
- Lutte contre l'hyper glycémie (en évitant les hypoglycémies)
- Lutte contre l'hyperthermie

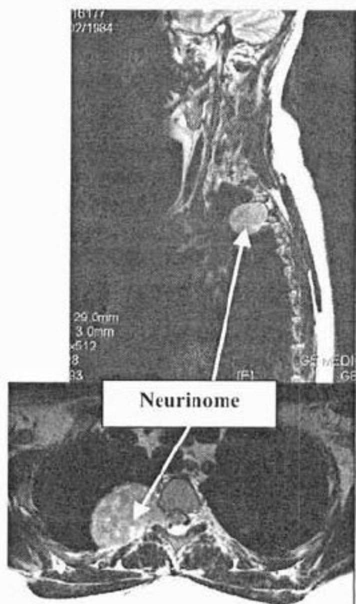
b) Autres :

- Soins de nursing.
- Anticoagulation par HBPM.
- Lutte contre l'ulcère de stress...
- Traitement anti-convulsivant préventif
- Soutien psychologique

3) Lutte contre **l'œdème cérébral** :

- Position 1/2 assise, restriction hydrique
- Traitements anti-œdémateux : agents hyperosmotiques et/ou corticoïdes
- A l'extrême = traitement neuro-chirurgical (dérivation ventriculaire externe)

4) Jamais oublier la **rééducation** ++++, volet fondamental du traitement.



N° 147 - TUMEUR DU COL UTERIN

Epidémiologie - Généralités:

- Cancer fréquent → prévalence : **1 %** des femmes au cours de la vie.
- Touche avec prédilection la femme d'âge mur (pic entre 45 et 55 ans) mais peut se voir chez la femme jeune ou âgée.
- L'histoire naturelle du cancer est maintenant bien connue → politique de dépistage → diagnostic précoce → seul garant d'une guérison possible.

Etiologie - Facteur de risque :

- **Infection cervicale à HPV** est la cause n°1. Certains génotypes seulement sont à haut risque oncogène (**HPV 16, 18** +++ 45 et 46).
- **C'est une MST** → les FDR de MST peuvent être considérés comme des facteurs de risque du cancer du col.
- Le **tabac** : FDR très souvent retrouvé et indépendant des autres.
- **Immuno-dépression** (VIH +++, signe d'ailleurs le passage au stade SIDA)

La surface du col de l'utérus est composée de 2 épithéliums différents:
- Epithélium malpighien (similaire à celui de la peau) → **exocol** (en continuité avec le vagin)
- Epithélium glandulaire → **endocol** (en continuité avec l'endomètre)
- La **zone de jonction** entre les 2 (dite jonction squamo-cylindrique=JSC) est le siège préférentiel de naissance du cancer.

Anatomopathologie :

90 % des cancers du col sont des **carcinomes épidermoïdes**.
Autres types : adénocarcinome (5-10%), Sarcome (rare), carcinome à cellules claires (exposition *in utero* au Distilbène)

Lésion	Caractéristiques
Condylome	lésion cervicale HPV-induite, communément appelée *crête de coq* = lésion pré-cancéreuse la plus précoce
Dysplasie	légère → moyenne → sévère
Carcinome *in situ* (CIS).	Ne franchit pas la basale
Carcinome micro-invasif	Franchissement < 5 mm
Carcinome invasif	franchissement > 5 mm

Classifications anatomopathologiques :

Dysplasie (Histologique)	Légère	Moyenne	Sévère	CIS
CIN (Histologique)	I	II	III	
Lésion (Cytologique)	Bas grade	Haut grade		

CIN = Cervical Intraépithelial Néoplasie

TUMEURS DU COL UTERIN

Le **délai moyen est de 13 ans** entre la 1ère transformation cellulaire et le cancer invasif → ***femmes jeunes** qui sont concernées par le dépistage* ...

Modes de révélation :

- **Métrorragies provoquées (+++)** ou plus rarement spontanées ; les facteurs déclenchant les plus classiques sont la toilette et les rapports sexuels.
- **Leucorrhée** volontiers hématique rarement inaugurale mais doit toujours attirer l'attention.
- En cas de tumeur localement étendue → **douleur/pesanteur** pelvienne, troubles urinaires ou digestifs.
- **Fortuitement** :
  - Examen gynécologique systématique (col macroscopiquement suspect)
  - Dépistage systématique par frottis (anomalie microscopique).

Diagnostic positif:

- **Interrogatoire** : ATCD personnels et familiaux, habitus (vie sexuelle, tabac), DDR, date de début des signes, état général ...
- **Examen clinique** :
  - Inspection : généralement normale
  - Palpation abdominale : normale sauf en cas de lésion étendue.
  - Examen au spéculum : 2 cas de figure:
    - Formes **asymptomatiques** → le col est **normal**, → colposcopie guidant les biopsies est alors indispensable.
    - Formes symptomatiques → bourgeon ou ulcération caractéristique
  - TV +++ :
    - Formes **asymptomatique** → TV normal
    - Forme **symptomatique** → lésion indurée, ± fixée, non douloureuse, présence de sang sur le doigtier au retrait.
  - Général : état général, poids, examens des différents appareils à la recherche de signes de dissémination métastatique, palpations des aires ganglionnaires.
- **Examen anatomopathologique** : d'une biopsie de lésion visible à l'œil nu ou guidée par la colposcopie → seul moyen d'obtenir un **diagnostic de certitude**.

TUMEURS DU COL UTERIN

Diagnostic d'extension :

Extension loco-régionale:

Tumorale → en haut (**endocol puis l'isthme**), en bas (**vagin**), latéralement (**paramètres**), en avant (**vessie**) et en arrière (**rectum**) :

Clinique : **examen du pelvis sous AG** par le chirurgien et le radiothérapeute :

- Spéculum avec les 2 valves : inspection de toute la filière génitale visible.
- TV :col (mobilité, induration), cul-de-sac vaginaux, corps utérin et annexes.
- TR : paramètres, rectum et cul-de-sac de Douglas.
- Touchers combinés (++) → cloison recto-vaginale
- Cystoscopie et/ou rectoscopie sont pratiquées dans le même temps si lésion à risque d'envahissement antérieur et/ou postérieur.

Imagerie : **IRM abdomino-pelvienne ++**, TDM voire uro-scanner (un cliché d'UIV en fin d'examen remplace efficacement l'UIV conventionnelle).

Lymphatique → vers les ganglions de drainage (chaînes iliaques puis lombo-aortiques) :

- IRM, lymphadénectomie sous cœlioscopie (++++) des ganglions inter-iliaques.

Extension à distance :

Elle est tardive et concerne avant tout le **foie** et le **poumon** :

- Clinique : examen général, Imagerie : échographie abdomino-pelvienne et RXT de débrouillage ± autres si anomalies ou point d'appel clinique.

Stade	CLASSIFICATION FIGO : Description
0	**Lésion précancéreuse, CIS**
I	**Limitée au col :**
IA	**Carcinome micro-invasif :**
IA1	Infiltration du conjonctif <3 mm de profondeur, < 7 mm de large
IA2	Infiltration du conjonctif 3-5 mm de profondeur, < 7 mm de large
IB	**Visible ou palpable :**
IB1	Diamètre < 4 cm
IB2	Diamètre > 4 cm
II	**2/3 supérieurs du vagin, sans atteinte de la paroi pelvienne :**
IIA	Extension vaginale sans atteinte du paramètre
IIB	Extension vaginale avec atteinte d'au moins au paramètre
III	**1/3 inférieur du vagin, région pelvienne, hydronéphrose :**
IIIA	Extension au 1/3 inférieur du vagin sans atteinte de la paroi
IIIB	Extension à la paroi et/ou hydronéphrose ou rein muet
IV	**Atteinte à distance :**
IVA	Extension à la vessie ou au rectum
IVB	Métastases à distance

TUMEURS DU COL UTERIN

Bilan pré-thérapeutique :

- Bilan pré-opératoire standard ± adapté aux co-morbidités de la patiente
- Bilan pré-chimiothérapie éventuel.
- Marqueurs tumoraux souvent demandés (surveillance+) : SCC, ACE.

Evolution - pronostic:

4 facteurs pronostiques essentiels :

- stade tumoral de la FIGO
- taille de la tumeur (> 4 cm=péjoratif)
- envahissement ganglionnaire (péjoratif)
- sérologie VIH+ (péjoratif)

Le pronostic varie de 99 % de survie à 5 ans pour un stade IA à 35 % pour un stade III et 10 % en stade IV.

2 évolutions défavorables sont à craindre, surtout dans les 3 ans qui suivent la fin du traitement (→ surveillance intensive au cours de cette période) :

- **Les complications iatrogènes**:
  - Chirurgie : risque **urétéral** et digestif en particulier.
  - Radiothérapie : complications tardives surtout (sténoses et/ou inflammations des "tubes" (ex : sténose urétérale, grêlique; rectite, cystite...), fibrose pelvienne (dyspareunie+++)
  - Effets indésirables des traitements peuvent **se potentialiser** !
- **Les récidives** :
  - **Loco-régionales** : fond ou paroi latérale du vagin+++
  - Plus rarement ganglionnaires ou métastatiques.

Oedème du membre inférieur apparaissant après un intervalle libre de quelques mois

→

Thrombose veineuse pelvienne métastatique
(compression ou envahissement)
Thrombophlébite para-néoplasique
Adénolymphite radique

↓

Echo-doppler voire angio-TDM pelvien

TUMEURS DU COL UTERIN : DEPISTAGE

La prévention du cancer du col est fondamentale ++++

1) Prévention primaire → **prévention des MST** → utilisations de **préservatifs** (un vaccin anti-HPV est à l'étude)

2) Prévention secondaire → dépistage et traitement des lésions pré-cancéreuses grâce au frottis cervico-vaginal :

Conditions de réalisation du Frottis cervico-vaginal (ANAES)

- Prélèvement endo-cervical et de la jonction (intérêt du prélèvement sous vision avec le spéculum)
- A distance des règles, d'une infection locale ou d'une hémorragie intercurrente
- Avant le toucher vaginal
- Envoi en **anatomopathologie** du prélèvement avec les renseignements cliniques

Le 1er frottis dans l'histoire d'une femme doit être réalisé dès les 1er rapports sexuels (ou dès 20 ans pour certains), puis 1 an après (pour éliminer les faux négatifs) puis tous les 3 ans jusqu'à 65 ans.
Il met en évidence les signes d'imprégnation œstrogénique, recherche des signes d'infection à HPV, des lésions précancéreuses, des dysplasies.

5 résultats sont possibles:

I. Normal = identification précise de cellules malpighiennes et cylindriques, en quantité suffisante et sans anomalies.
II. Interprétation limitée (Cellules hémorragiques, pas de cellules endocervicales) = nouveau FCV **à 1 an**
III. Ininterprétable (Cellules insuffisantes, inflammatoires, mal étalées, mal fixées) = nouveau FCV **à 1 mois**
IV. Anormal = dépistage positif = 2 possibilités :
   - Pas de lésion visible à l'œil nu → colposcopie avec application d'acide acétique puis de Lugol pour guider les biopsies.
   - Lésion visible à l'œil nu → pas de colposcopie, biopsie d'emblée.
V. Existence de dystrophie, ectropion, métaplasie → ce ne sont pas des anomalies cancéreuses → rythme normal

TUMEURS DU COL UTERIN : traitement

Lésions pré-cancéreuses :

Lésion de bas grade :
Après confirmation par la biopsie, **surveillance** trimestrielle pour ne traiter que les lésions persistantes (plus de la moitié des lésions régressent spontanément) soit par **vaporisation laser** si la jonction est visible, soit par **conisation** si la jonction n'est pas visible. **Surveillance régulière par frottis et colposcopie**

Lésions de haut grade :
Traitement dans les semaines qui suivent : **conisation** passant 3 à 5 mm au-delà de la lésion (intérêt du Lugol ++). Si la jonction n'est pas visible, on réalise une conisation de 25 mm de haut. **Surveillance** par la suite régulière avec cytologie et colposcopie, tous les ans pendant 10 ans.

CIS :

La résection totale est la seule méthode permettant une survie proche de 100%
Soit conisation ou amputation du col pour les femmes désirant une grossesse
Soit hystérectomie pour les femmes sans désir d'enfant ou ménopausée

Carcinome invasif :

- **IA1** : **conisation** ++ ou amputation du col ou hystérectomie totale simple
- **IA2** : même traitement que IA1 mais lymphadénectomie en plus
- **IB1 < 2 cm et < 40 ans** : colpohystérectomie élargie avec curage pelvien, extemporanée des ganglions, en cas de positivité → curage lombo-aortique + curiethérapie adjuvante
- **IB1 > 2 cm et/ou > 40 ans** : curiethérapie néoadjuvante (60 Gy en 1 sem), colpohystérectomie élargie avec curage lombo-aortique 6 semaines après, en cas de ganglions envahis → radiothérapie externe adjuvante pelvienne (avec un cache sur la région irradiée par la curiethérapie)
- **IB2 ou plus** : Radiothérapie externe pelvienne 45 Gy avec chimiothérapie (5-FU et un sel de platine), Curiethérapie utéro-vaginale 15 Gy, voire chirurgie de clôture (de moins en moins pratiquée).

Dans tous les cas : PENSER A : ++++

- Examen **anatomopathologique** → TNM
- <u>Surveillance:</u> rapprochée au début (tous les 3 mois)
  clinique avant tout = examen général et gynécologique complet (sans oublier le **frottis de la cicatrice du fond vaginal** +++)
  Urologique (++) : UIV à 3 mois + échographies rénales régulières.
  RXT de principe et marqueurs tumoraux.

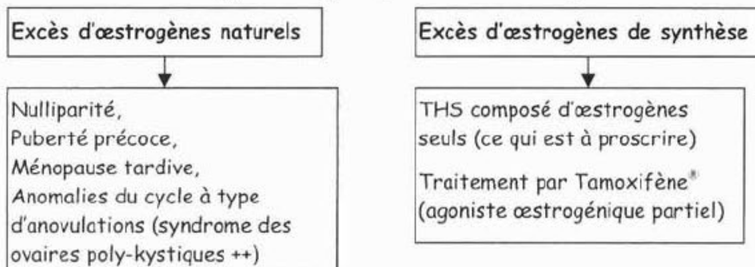
TUMEURS DU CORPS UTERIN

Epidémiologie - généralités :

2ème cancer gynécologique (incidence=15/100000 par an)
Touche la femme **ménopausée**, >8/10 fois entre 60 et 70 ans (pic vers 65 ans).

Etiologie - Facteurs de risques :

Cancer **hormono-dépendant** → favorisé par toutes les situations avec hyperœstrogénie (absolue ou relative) :



- **Terrain « cardio-vasculaire »** souvent retrouvé : obésité (par le biais de conversion des androgènes en œstrogènes par une aromatase du tissu adipeux), diabète et HTA également mais probablement pas de manière indépendante (= facteur de confusion)
- Hérédité joue un rôle mineur (de l'ordre de 1 % des cas)

Anatomopathologie :

- **Adénocarcinome** +++ (grade I à III → du plus au moins différencié) ;
  La filiation : hyperplasie *simple*→hyperplasie *atypique*→*adénocarcinome* est bien établie (=donc existence d'une **lésion pré-cancéreuse** !)
- **Adéno-acanthome** parfois, associant une composante malpighienne.
- **Carcinome épidermoïde** et **léiomyosarcome** rarement.

Modes de révélation :

- **Métrorragies +++** (doit le faire évoquer systématiquement !) ;
- **Leucorrhée** possible et évocatrice au-delà de la période d'activité génitale (où les salpingites « classiques » se font rares).
- **Douleur/pesanteur** pelvienne parfois inaugurales.
- **Signes généraux** présents à un stade plus avancé, souvent après une longue période d'hémorragies génitales négligées.
- **Découverte fortuite** : frottis de dépistage avec des cellules anormales.

TUMEURS DU CORPS UTERIN

Diagnostic positif :

- **Interrogatoire** : ATCD familiaux, FDR, suivi gynécologique (pour les frottis), date de début des signes, abondance, médications, signes généraux...
- **Examen clinique** :
  - Inspection : normale sauf en cas de tumeur avancée → voussure
  - Palpation : normale sinon masse
  - Examen au spéculum : vagin et col normaux, sang provenant de la cavité utérine. Faire un frottis cervical s'il n'y en a pas de récent ++
  - Toucher pelviens : souvent normaux sinon utérus augmenté de volume pour l'âge, le TR participe au bilan d'extension.
  - Palpation des seins : fondamental dans ce contexte d'hyperœstrogénie ++++
  - Bilan cardio-vasculaire : co-morbidités fréquentes.

Un examen clinique normal n'élimine pas le diagnostic → Toute hémorragie génitale → Conduire à la réalisation d'examens pour rechercher le **cancer de l'endomètre**

Examens para-cliniques :

L'échographie pelvienne : 1er examen à réaliser, sus-pubienne et endovaginale :

- Lésion intra-cavitaire évocatrice (hétérogène, irrégulière...) ou simple augmentation d'épaisseur de la muqueuse :
  - Normalement < **5 mm** chez la femme ménopausée sans THS
  - Normalement < **8 mm** chez la femme ménopausée avec un THS
- L'injection intra-utérine de liquide améliore les performances de l'examen. → hystérosonographie.
- Cherche d'autres lésions (myomes), explore l'ensemble de l'appareil gynéco.

Hystéroscopie : systématique, sous AG, pour exploration locale et **Curetage biopsique** étagé, dirigé, après dilatation cervicale, avec examen anatomopathologie de tous les prélèvements.

La biopsie à l'aveugle et l'hystérosalpingographie : sont rarement pratiquées.

Diagnostic d'extension :

Extension loco-régionale : elle est **prédominante**, se fait en surface et en profondeur à travers la paroi ; puis au vagin et au reste du pelvis.

- Interrogatoire : signes évocateurs (troubles urinaires et/ou digestifs)
- Examen clinique : Touchers pelviens +++ (le TR apprécie une éventuelle atteinte des paramètres)
- Imagerie : Echographie, hystéroscopie, IRM et/ou TDM souvent pratiqués.
- Cystoscopie et rectoscopie en cas de point d'appel uniquement.

TUMEURS DU CORPS UTERIN

Extension à distance : les métastases surviennent par dissémination hématogène et lymphatique mais sont rares et tardives ; échographie abdominale et RXT à titre systématique+/-autre si point d'appel.

Classification des cancers de l'endomètre :

FIGO	Description	TNM
0	**Cancer In Situ**	**Tis**
I	**Limitée au corps utérin :**	**T1**
IA	Limité à l'endomètre	**T1a**
IB	Envahissement <50% du myomètre	T1b
IC	Envahissement > 50% du myomètre	T1c
II	**Atteinte du col de l'utérus :**	**T2**
IIA	Atteinte de l'épithélium endo-cervical	T2a
IIB	Atteinte du stroma cervical	T2b
III	**Atteinte pelvienne :**	**T3**
IIIA	Péritoine pelvien, annexes, cytologie d'ascite positive	T3a
IIIB	Vagin (par métastases ou extension directe)	T3b
IIIC	Ganglions pelviens ou latéro-aortiques	N1
IV	**Atteinte à distance :**	**T4**
IVA	Extension à la vessie ou au rectum	T4a
IVB	Métastases à distance, ganglions intra-abdominaux, inguinaux	M1

Toujours en post-opératoire +++ (stades 0 à IC)

Diagnostic d'opérabilité et bilan pré-thérapeutique:

- Dépend des tares associées qui sont souvent nombreuses=importance+++ de la consultation avec l'anesthésiste.
- Bilan pré-chimiothérapie éventuel en fonction des drogues utilisées (cf.QS)

Evolution-pronostic :

Evolution est lente → 80 % de découverte à un stade localisé.

Stade I	80% de survie à 5 ans
Stade III	30 % de survie à 5 ans
Métastases	< 10 % de survie à 10 ans.

Principaux facteurs pronostiques sont :

- **Extension loco-régionale** de la tumeur, **infiltration en profondeur**, ++++
- **Type histologique** : bon pour les adéno-acanthomes, très mauvais pour les sarcomes, intermédiaire pour le reste.
- **Extension à distance** ++++
- **Etat général** de la malade et ses co-morbidités sont aussi essentielles.

TUMEURS DU CORPS UTERIN : Traitement

Stade I → Hystérectomie totale + annexectomie bilatérale ± curage ilio-obturateur bilatéral si lésion à risque d'envahissement

- **Stade IA ou IB** : Surveillance
- **Stade IC** : Curiethérapie vaginale 60 Gy 6 semaines
- **Ganglions +** : Radiothérapie externe

Stades II et III : → Exploration complète de la cavité abdominale, cytologie péritonéale.
Colpohystérectomie non conservatrice, curage systématique,
Curiethérapie première 60 Gy et 6 semaines après et radiothérapie externe adjuvante

Stade IV → Chirurgie palliative ou « de propreté », à visée réduction de volume tumoral ;
Traitements complémentaires sont diversement employés : radio-, chimio- et hormonothérapie...

Dans tous les cas : PENSER A : ++++

→ Examen anatomopathologique → TNM

→ Surveillance :
- rapprochée au début, elle est surtout clinique avec examen général et gynécologique (frottis de la cicatrice vaginale → siège n°1 des récidives) sans oublier la palpation des seins++
- Imagerie pelvienne souvent pratiquée, RXT régulières.

→ 100 %, ALD30
Pas de traitement substitutif de la ménopause +++
Antalgiques, soutient psychologique
Prise en charge de l'ostéoporose : calcium, vitamine D, Biphosphonates

IRM pelvienne :

Cancer de l'endomètre envahissant le col utérin



N° 148 - TUMEURS DU COLON ET DU RECTUM

Epidémiologie - Généralités :

33000 nouveaux cas par an +++. 1[er] cancer digestif.
En augmentation régulière → 10 % tous les 5 ans.
Ils sont situés dans 65 % des cas dans le colon et dans 35 % dans le rectum.

Etiologie - Facteur de risque :

On a déterminé trois niveaux de risques :

Risque moyen	sujet de plus de 50 ans
Risque élevé	sujet aux ATCD personnels de cancer colorectaux ou d'adénome, aux ATCD familiaux de cancers colorectaux ou d'adénome, sujets atteints d'une maladie de Crohn ou d'une rectocolite hémorragique
Risque très élevé	sujet ayant une maladie héréditaire : polypose adénomateuse familiale (PAF), syndrome HNPCC *(hereditary non polyposis colorectal cancer)*, MYH associated polyposis (MAP)

Anatomopathologie :

- **Adénocarcinome (94 %)** avec différents stades de différentiation cellulaire.
  - Adénocarcinome colloïde muqueux → présence de plages de mucus parsemé de cellules tumorales indépendantes
- On peut retrouver des cellules en bague à chaton → penser au cancer de l'estomac associé (notamment la linite gastrique)
- Autres tumeurs rares : Carcinome épidermoïde, lymphome, léiomyosarcome, tumeur carcinoïde.

Génétique du cancer colorectal :

Plusieurs mécanismes moléculaires sont impliqués dans la cancérogenèse colique :

1-Instabilité chromosomique : 80-85 % des CCR. Il y a une perte allélique le long des bras de certains chromosomes. Elle est associée à des mutations (gène APC, p53) et à une hyperploïdie. Ces pertes et cette hyperploïdie → réduction de l'hétérozygotie en une homozygotie apparente. Ce principe prédomine dans les cancers localisés à gauche.

2-Instabilité génétique : ou instabilité des microsatellites. Le système MMR est censé réparer les erreurs de mésappariement de l'ADN. En cas de mutation de ce système (congénitale → syndrome HNPCC ou acquise), il y a accumulation de mutations non réparées sur certains gènes (récepteur du TGFβ, gène BAX, E2F4, ...) et donc CCR (plus précoce en cas de mutations congénitale → un des allèles est déjà muté !!). Les gènes du système MMR les plus souvent mutés sont MSH2 et MLH1. Ce système est principalement impliqué dans les tumeurs du colon proximal.

TUMEURS COLO-RECTALES : GENETIQUE

3-Système BER : Ce système est impliqué dans la réparation des mutations sur l'ADN secondaires au métabolisme oxydatif des cellules. Certains produits de ce métabolisme comme le 8-oxo-G qui va s'apparier avec la cytosine mais également avec l'adénine. En cas de système BER inopérant après mutation (congénitale le plus souvent → Syndrome MAP), il y a accumulation de 8-oxo-G apparié avec de l'adénosine → transversion de G:C en T:A après une réplication de l'ADN sur certains gènes et notamment APC et K-ras → polypose puis cancer.

Syndromes génétiques de prédisposition au cancer colo-rectal :

- **Polypose adénomateuse familiale : (1 % des CCR)**

Secondaire à une mutation congénitale sur le gène APC (chromosome 5). De transmission autosomique dominante, ce syndrome entraîne la présence de milliers de polypes et de CCR à un âge très précoce (100 % avant 40 ans). D'autres pathologies sont associées : polypes duodénaux, tumeurs desmoïdes et hyperpigmentation de l'épithélium rétinien. Il existe plus de 300 mutations décrites pour APC.

- **Syndrome HNPCC (3 % des CCR) :**

Secondaire à une mutation congénitale sur un des gènes du MMR (MLH1, MSH2 ou MH6 principalement). De transmission autosomique dominante, ce syndrome associe les critères d'Amsterdam II (élargis) :

  - Au moins 3 sujets atteints d'un cancer du spectre HNPCC
  - Deux générations successives sont touchées et un des sujets est uni aux deux autres par un lien de parenté au 1er degré
  - Au moins un des cancer est survenu avant 50 ans
  - En cas de CCR, il n'y a pas de polypose adénomateuse familiale
  - Le diagnostic de cancer a été posé par un examen anatomopathologique

HNPCC prédispose aux cancers : du colon, du rectum, de l'endomètre, du grêle, des voies excréto-urinaires, du rein.

Le CCR survient préférentiellement à droite. Les critères d'Amsterdam ne sont pas très sensibles → proposer un dépistage du HNPCC en cas de doute.

MSI : instabilité des microsatellites → phénotype mettant en évidence l'existence d'un système MMR déficient.

Immuno-histochimie : recherche de l'absence d'expression des protéines MLH1 ou MSH2 → dépistage rapide et oriente vers la recherche d'un gène

Recherche génétique : sur le cas index puis sur la famille.

TUMEURS COLO-RECTALES : DIAGNOSTIC

Circonstances de découverte :

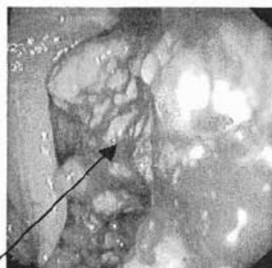
Dépistage systématique au cours d'une coloscopie en cas de facteur de risques.
Douleur abdominale, **alternance diarrhée constipation**, troubles du transit
Rectorragies, méléna
Syndrome rectal (cancer du rectum) : ténesme, épreinte
Altération de l'état général
Hépatomégalie, ganglion de Troisier, dyspnée secondaire à des métastases pulmonaires, endocardite à *Streptococus Bovis*
Complications : occlusions, perforation, **anémie microcytaire**, fistules

Diagnostic positif :

Interrogatoire :

- Antécédents personnels ou familiaux de tumeurs digestives (polypes, ADK colon/rectum), MICI (Crohn, RCH),
- Douleurs digestives, troubles du transit (alternance diarrhée constipation),
- Syndrome rectal (ténesmes → sensation douloureuse de plénitude rectale), (épreintes → douleur coliques violentes à l'émission des selles),
- Méléna, rectorragie
- Altération de l'état général,

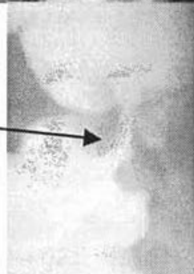
Inspection : pâleur (anémie), ictère (métastase hépatique)
Palpation : recherche de masse abdominale, hépatomégalie, ganglion de Troisier
Toucher rectal +++ : masse, distance par rapport à la marge anale, fixité à la paroi rectale, nodule de carcinose, sang, tonus sphinctérien.



Bilan paraclinique :

Confirmation diagnostique :

Colonoscopie totale sous anesthésie après préparation colique : Exploration du rectum, colon jusqu'au cæcum, avec **biopsies** +++ des lésions et examen anatomopathologique.



Lavement aux hydrosolubles (*si coloscopie incomplète ou refusée*), retrouve une sténose circonférentielle, irrégulière, latéralisée, raccordement brutal avec le colon sain, ...

ACE : surtout utile pour le suivi, et valeur pronostique (si > 100 ng/mL → tumeur inextirpable ou métastasée)

TUMEURS COLO-RECTALES

Bilan d'extension locale → Surtout pour le rectum :

- Rectosigmoïdoscopie : *(pour les cancers du rectum pour apprécier la distance par rapport à la marge anale, la coloscopie donne souvent une distance par rapport à la ligne pectinée fausse.)*
- Echographie endoscopique rectale +++ (*extension à travers la paroi rectale +++, extension ganglionnaire dans le mésorectum et au niveau des vaisseaux épigastriques à coupler avec une échographie endovaginale chez la femme)*

Bilan d'extension à distance

- BHC, ACE *(si très élevé en faveur d'une localisation secondaire, donne une valeur de référence)*
- RXT, Echographie abdominale
- TDM thoraco-abdomino-pelvien, et souvent IRM pelvienne pour le rectum
- Selon la clinique : Scintigraphie osseuse, TDM cérébral, UIV, ...

CLASSIFICATIONS DES CANCERS COLO-RECTAUX :

COLON	DUKES	ASTER-COLLER	TNM	Stade TNM	RECTUM
Muqueuse colique	A	A	Tis Carcinome in situ	**Stade 0**	**Muqueuse rectale**
Sous-muqueuse colique			T1	**Stade 1 T1-T2 /N0/M0**	**Sous-muqueuse rectale**
Musculeuse		B1	T2		**Musculeuse**
Sous-séreuse	B	B2	T3	**Stade 2 T3-T4 /N0/M0**	**Sous-séreuse/ Graisse périrectale**
Séreuse/ Graisse péricolique Organes de voisinage			T4		**Péritoine dépassé Organes pelviens**
1-3 ggl régionaux	C	C1 si B1 C2 si B2	N1	**Stade 3 Tout T /N+/M0**	**1-3 ggl du mésorectum**
>3 ggl régionaux			N2		**> 3 ggl du mésorectum**
Ggl centraux ou iliaques externes ou communs / Métastases	D	D	M1	**Stade 4 Tout T /tout N/M1**	**Métastases**

TUMEURS COLO-RECTALES

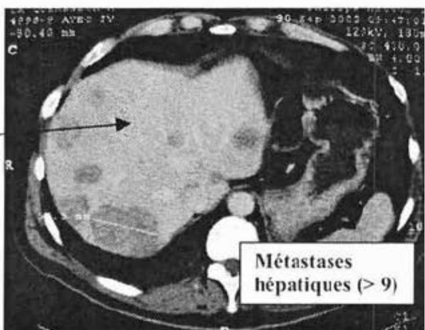
<u>Diagnostic d'opérabilité et pré-thérapeutique :</u>

Classique mais souvent patients âgés → comorbidités

- Biologie : ionogramme, glycémie, urée, créatinine, NFS, plaquettes, Gr, Rh, RAI, sérologies prétransfusionelle (après accord du malade).
- ECG, ...

<u>Evolution:</u>

Métastases → principalement hépatiques +++. Dépistées par l'échographie, le TDM et l'IRM



Complications :

- Occlusion digestive → (colon gauche ++) : tableau d'occlusion basse, mécanisme obstructif. Le lavement ou le TDM confirment le diagnostic.
- Perforation digestive → péritonite, Urgence chirurgicale.
- Hémorragie digestive (colon droit), infection → abcès, ...

<u>Pronostic :</u>

40 % de survie à 5 ans tous stades confondus (de 90 % pour un stade A à 12 % pour un stade D)

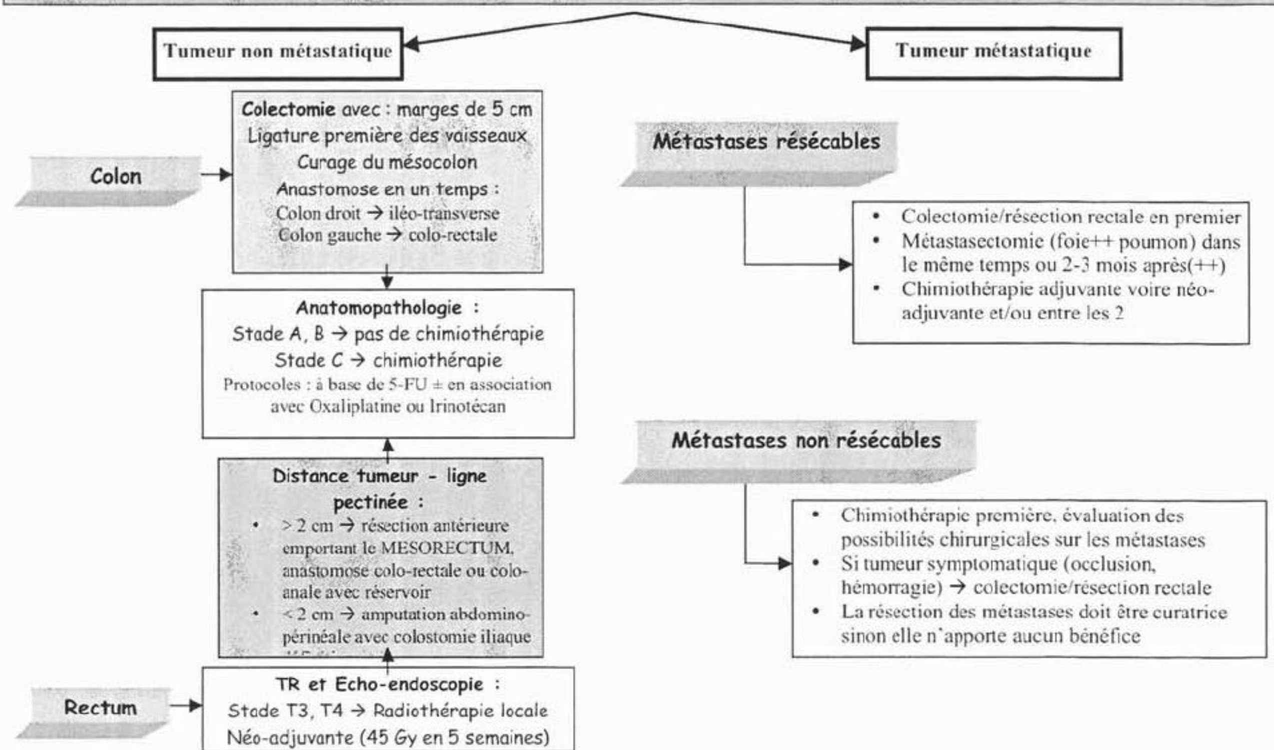
Facteurs pronostics :

- Stade TNM +++ (et notamment l'absence de ganglions envahis)
- Exérèse chirurgicale : R0 +++, marges de résections saines
- Type histologique (cancer bien différencié → meilleur pronostic)
- Présences d'embols vasculaires ou d'envahissement péri-nerveux (mauvais)

<u>Syndromes génétiques → particularités de prise en charge :</u>

- <u>PAF</u> : recherche génétique de la mutation chez le cas index, la coloproctectomie totale avec anastomose iléo-anale dès que la surveillance des polypes n'est plus possible, surveillance de la famille et des autres lésions (FOGD pour les polypes duodénaux++) par la suite.
- <u>HNPCC</u> : Coloscopies régulières (tous les 3 ans) dès 20 ans pour les cas mutés ou pour tout le monde si la mutation n'a pas été retrouvée. En cas de cancer du colon → colectomie totale, en cas de cancer du rectum → coloproctectomie totale. Dépistage des autres cancers (FOGD → estomac, échographie endo-vaginale → endomètre, ...)

Dans tous les cas : dépistage familial et consultation onco-génétique +++


TUMEURS COLO-RECTALES : TRAITEMENT
Tumeur non métastatique
Tumeur métastatique
Colon
Colectomie avec : marges de 5 cm
Ligature première des vaisseaux
Curage du mésocolon
Anastomose en un temps :
Colon droit → iléo-transverse
Colon gauche → colo-rectale
Anatomopathologie :
Stade A, B → pas de chimiothérapie
Stade C → chimiothérapie
Protocoles : à base de 5-FU ± en association avec Oxaliplatine ou Irinotécan
Distance tumeur - ligne pectinée :
> 2 cm → résection antérieure emportant le MESORECTUM, anastomose colo-rectale ou colo-anale avec réservoir
< 2 cm → amputation abdomino-périnéale avec colostomie iliaque
Rectum
TR et Echo-endoscopie :
Stade T3, T4 → Radiothérapie locale
Néo-adjuvante (45 Gy en 5 semaines)
Métastases résécables
Colectomie/résection rectale en premier
Métastasectomie (foie++ poumon) dans le même temps ou 2-3 mois après(++)
Chimiothérapie adjuvante voire néo-adjuvante et/ou entre les 2
Métastases non résécables
Chimiothérapie première, évaluation des possibilités chirurgicales sur les métastases
Si tumeur symptomatique (occlusion, hémorragie) → colectomie/résection rectale
La résection des métastases doit être curatrice sinon elle n'apporte aucun bénéfice

Cancer du colon en occlusion →

- Colostomie d'amont première après réanimation
- Bilan (coloscopie (2ème cancer ?), préparation,
- 10-15 jours après → Colectomie, curage, rétablissement de la continuité
- Pour le colon droit → hémicolectomie droite + anatomose iléo-transverse en 1 temps (le grêle n'est pas dilaté car la valvule de Bauhin est continente)

Cancer sur polype →

- Polypectomie au cours de la coloscopie → anatomopathologie
  - Cancer T1+bien différencié+pas d'embol lymphatique+marge > 1 mm+exérèse complète → pas de traitement complémentaire
  - Sinon → colectomie segmentaire

Dans tous les cas :

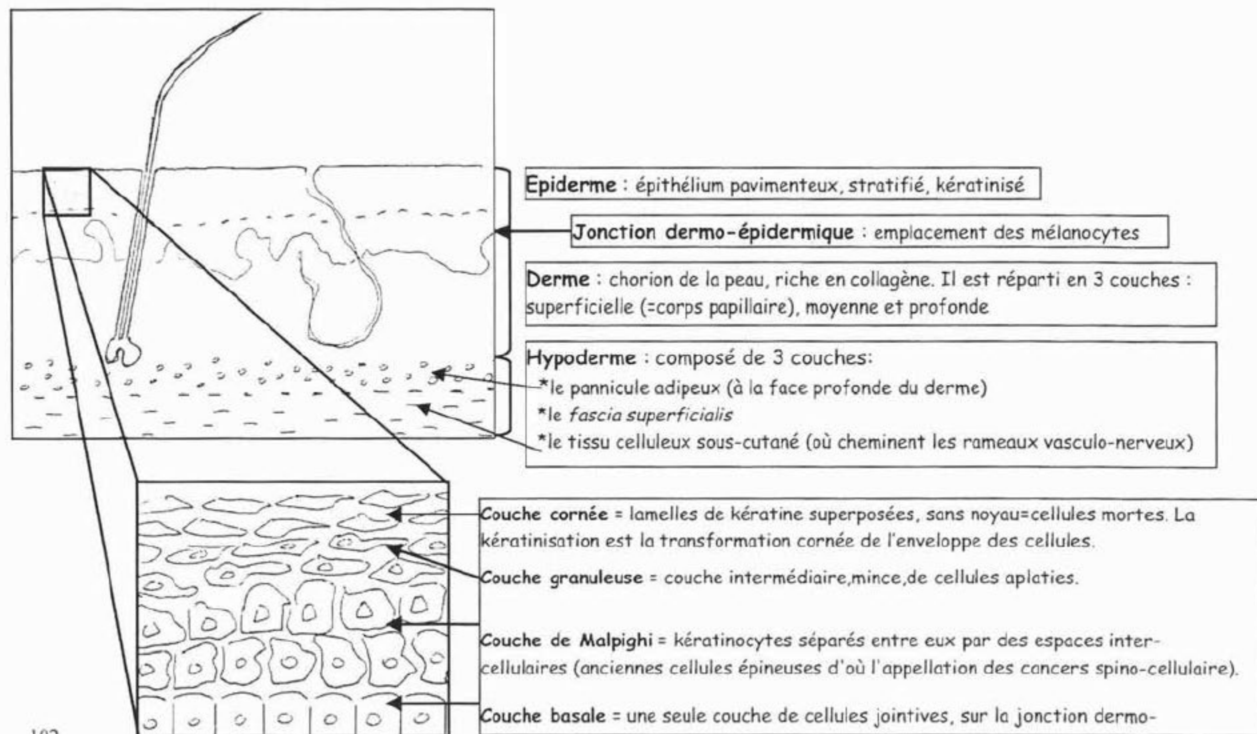
Traiter une déshydratation, une anémie,...
Dépister les autres membres de la famille → attention aux formes familiales
Surveillance des complications des traitements

SURVEILLANCE ++++++ :

Examen clinique tous les 3 mois les 2 premières années, puis tous les 6 mois pendant 3 ans. (TR +++)
Echographie abdominale tous les 3 à 6 mois pendant 3 ans, puis tous les ans pendant 2 ans
Radiographie thoracique annuelle pendant 5 ans.
Coloscopie à 3 ans si la première avait été complète, puis tous les 5 ans si elle est normale. En cas de découverte conjointe de trois adénomes ou plus, dont un de plus de 1 cm ou présentant un contingent villeux, la coloscopie est à programmer 1 an après l'intervention. (Après 75 ans n'est à poursuivre que si l'état clinique et l'espérance de vie le justifient.
Le TDM et les autres examens (ACE) ne sont pas systématiques, demandés selon la clinique.

N° 149 - TUMEURS CUTANEES : ANATOMIE DE LA PEAU

La peau est divisée en trois parties : épiderme, derme, hypoderme :



TUMEURS CUTANEES EPITHELIALES BENIGNES :

Se développent à partir des kératinocytes de l'épiderme ou des annexes

Verrues : +++

- Dermatose virale liée à HPV (il existe plus de 50 sérotypes)
- Maladie contagieuse (modalités précises de contamination peu claires, surtout indirectes, par l'intermédiaire de l'eau par ex.)

→
- Verrue vulgaire : la plus fréquente, papule ferme et rugueuse siégeant sur le dos et les mains du sujet jeune
- Verrue plantaire : environ _ des cas, douloureuse.
- Autres : papillomes verruqueux pédiculés, verrues planes, condylomes ano-génitaux.

Kératoses séborrhéiques (= *verrues séborrhéiques*)

- Fréquente ++, surtout chez le sujet âgé.
- Lésion de couleur brune, à surface rugueuse, volontiers multiple, semblant "posée à la peau"

→ **2 pièges :**
Lésion unique → éliminer un mélanome
Lésions nombreuses → chercher un cancer profond

→ **Traitement :**
cryothérapie, curetage, électrocoagulation superficielle

Kérato-acanthome

- Nodule siégeant souvent au visage,
- Evolution en 3 phases : (*durée totale : 3 à 4 mois*)
  - Prolifération,
  - Maturation (cratère central recouvert d'un bouchon de kératine),
  - Régression (cicatrice)

→ **Diagnostic différentiel** : le Spino-cellulaire +++

Acanthome à cellules claires

- Sujet âgé, membres inférieurs.
- Petit nodule rosé (+/- croûte) d'évolution lente.

Hamartome épidermique :

- Congénital (+/- syndrome polymalformatif), unilatéral.
- Elevures ou plaques grises, mamelonnées, +/- prolifération sébacée

→ **Traitement** : exérèse chirurgicale

TUMEURS CUTANEES EPITHELIALES MALIGNES :

Epidémiologie - Généralités :

Très fréquents, Typiquement l'homme > 50 ans à phototype clair.

Facteurs Favorisants :

Facteurs de risques :

- **Rayonnement solaire** +++ (surtout UVB, aigu et surtout chronique, dose-dépendant)
- **Rayonnement ionisant**
- **Arcenicisme, goudrons, hydrocarbures** (exposition professionnelle !)
- **Maladies génétiques**:
  - *Xéroderma pigmentosum* (anomalie des DNA-réparases => hyper-sensibilité aux UV, héréditaire à TAR ; coups de soleils et lésions actiniques précoces, poïkilodermie, décès avant 20ans),
  - Albinisme (leucodermie généralisée à TAR),
  - Epidermodysplasie verruciforme (génodermatose à TAR, infection cutanée chronique à HPV responsables de multiples verrues planes)
- **Papillomavirus** (HPV 16, 18, 33, ...) pour les spino-cellulaires des organes génitaux externes
- **Immunodépression** quelle qu'elle soit, en interaction avec d'autres facteurs (HPV +++).

Lésions pré-cancéreuses → *surtout pour les spinocellulaires*

- **kératose actinique** +++ (*ou sénile*) : causée par les UV, d'aspect saillant, bien limitée, brune, à surface rugueuse, siégeant sur les zones photo-exposées ;
  - traitement : cryothérapie, curetage, pommade au 5FU (Effudix®) ou parfois surveillance simple des signes de dégénérescence (infiltration, bourgeonnement, érosion)
- **leucoplasie muqueuse** : favorisée par les UV et le tabac +++, lésion gris-clair à surface adhérente, siégeant dans ou autour de la cavité buccale (lèvre inférieure et région juxta-commissurale ++) ;
  - diagnostic différentiel = lichen plan et candidose → anapath indispensable +++ pour le diagnostic ;
  - Traitement : surveillance voire destruction.
- autres : **lésions de radiodermite** (surtout chronique), les **ulcérations chroniques** et **cicatrices de toute sorte**, le **lupus** érythémateux chronique...

CARCINOME BASO-CELLULAIRE

80 % des carcinomes cutanés.

Lésion apparaissant en **peau** *(pas sur une muqueuse)* **saine** *(rarement sur lésion pré-cancéreuse)* **du visage** (nez++)

2 éléments caractéristiques :
- Perle épithéliomateuse
- Télangiectasie;

Mais le polymorphisme ++ est la règle

3 formes cliniques (*Conf. Consensus*) :

Nodulaire	Sclérodermiforme	Superficiel
Catégorie qui comprend les anciens carcinomes appelés "plan cicatriciel"	Lésion jaunâtre, infiltrée et aux limites imprécises (à risque++ de récidive)	Lésion rouge, plane, bien limitée, dont l'extension est lentement centrifuge, +/-

Ils peuvent tous se **pigmenter** ou s'**ulcérer** *(mais ils ne seront plus individualisés comme tel = différence par rapport à l'ancienne nomenclature)*

Diagnostic Différentiel :
- Le Carcinome spino-cellulaire
- Le mélanome pour le baso-cellulaire pigmenté
- L'adénome sébacé pour les basos nodulaires

Anatomopathologie : ⇒ de façon caractéristique :

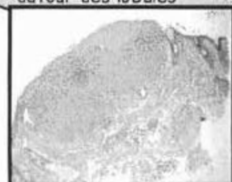
Ce sont des cellules **monomorphes**, proches des cellules de la **couche basale** de l'épiderme → pas de pont d'union intercellulaire +++

Prolifération tumorale épithéliale organisée en lobules avec :
- **Artéfacts de rétraction** entre lobules tumoraux et le stroma environnant
- **Disposition palissadique** des cellules autour des lobules

4 sous-types histologiques

pouvant s'associer, auquel cas il faut retenir le sous-type qui a le moins bon pronostic

1) **nodulaire** (artéfacts de rétraction)
2) **superficiel** (également)
3) **infiltrant** (palissades discrètes)
4) **sclérodermiforme** (palissades absentes)

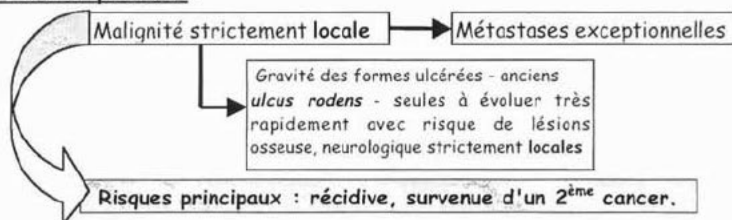


CARCINOME BASO-CELLULAIRE

2 types histologiques sont classés à part:

- Basocellulaire métatypique = avec une différenciation malpighienne carcinomateuse
- Basocellulaire mixte (ou composite) = associe basocellulaire et spinocellulaire (*chaque composante étant clairement identifiable*)

Evolution-pronostic :



Prise en charge :

En 1ère intention → **Biopsie-exérèse**
- Visée diagnostique (anapath +++)
- Visée curative

→ **Marges de résection :** De 3-4 mm pour les bons pronostics à 10 mm.

→ **Résection incomplète :** Reprise chirurgicale immédiate +++

En 2ème intention → **Radio-ou cryothérapie**

En 3ème intention → **Curetage ou électrocoagulation**

Autres traitements
- Diagnostics cliniques hésitants, Cas où le traitement sera non chirurgical, Situations avec reconstruction délicate à prévoir → **Biopsie lésionnelle**
- Formes de mauvais pronostic : (sclérodermiforme, récidives, taille > 1 cm) → **Biopsie lésionnelle** ; → Examen extemporané, Chirurgie en 2 temps, Chirurgie micrographique de Mohs

Dans tous les cas : PREVENTION ++++
- Primaire → photoprotection à vie (vetements +++, crème solaire..)
- Secondaire → dépistage et traitement des lésions pré-cancéreuses
- Tertiaire → surveillance clinique et traitement d'un deuxième cancer

CARCINOME SPINO-CELLULAIRE = EPIDERMOIDE

20 % des carcinomes cutanés.

Clinique : *(s'oppose en de nombreux points au basocellulaire)*

- Apparition sur une **lésion pré-existante** +++ cutanée ou **muqueuse**
- Prédominance des zones **photo-exposées**.
- Tumeur **bourgeonnante**, +/- infiltrée et/ou ulcérée, souvent **hémorragique**.

Diagnostic différentiel : *(KCl =acronyme)*

- Kérato-acanthome +++
- Carcinome basocellulaire si lésion ulcérée
- Lymphome cutané.

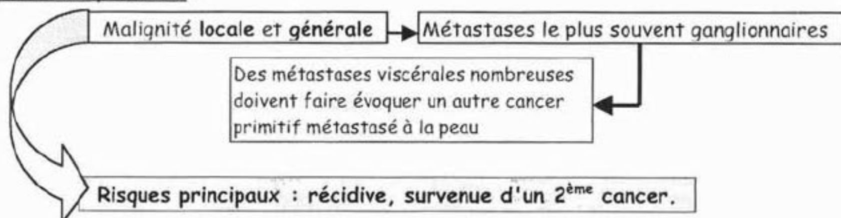
Anatomopathologie : ⟹ de façon caractéristique :

Ce sont des cellules **polymorphes**, proches des cellules de la **couche de Malpighi** → *ponts d'union intercellulaire +++*

Prolifération tumorale épithéliale organisée en lobules tumoraux avec :

- Parfois centrés par des **globes cornés** (amas de kératines)
- **Pas de disposition palissadique**
- **Pas d'artéfacts de rétraction.**
- **Atypies fréquentes**

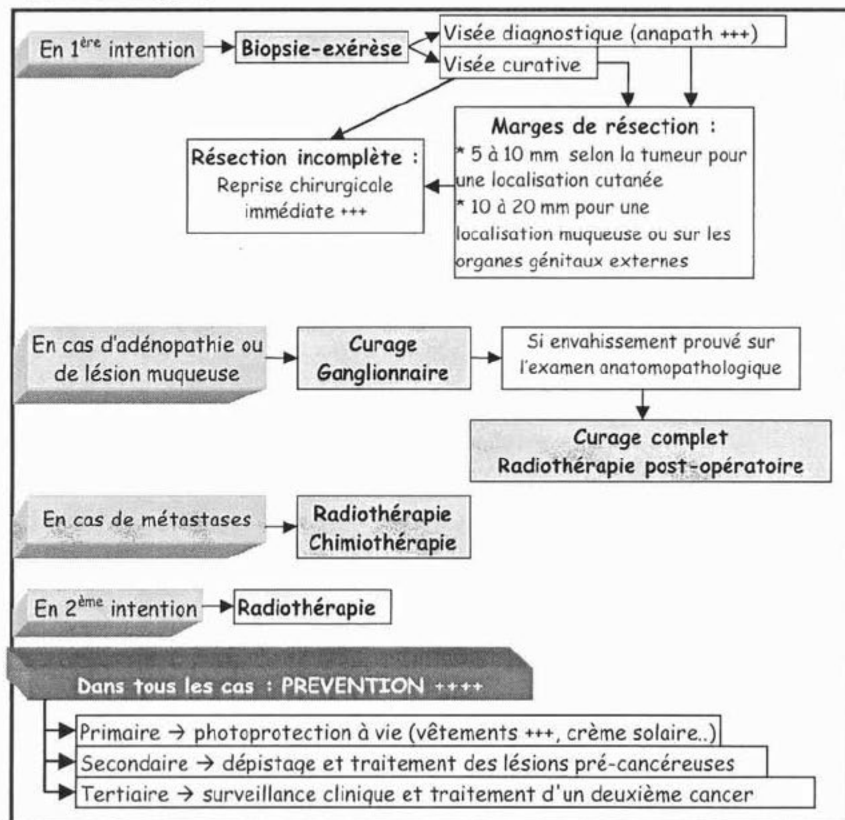
Evolution-pronostic :



CARCINOME SPINO-CELLULAIRE = EPIDERMOIDE

Principal facteur pronostic → extension ganglionnaire
(> 90 % de survie sans atteinte contre < 50 % avec une atteinte ganglionnaire)

<u>Prise en charge :</u>



TUMEURS MELANIQUES BENIGNES = NAEVUS

Se développent à partir des mélanocytes.

__Définition__ : malformation cutanée ayant l'aspect clinique d'une tumeur ; dans la pratique courante on emploie ce terme pour désigner les nævus nævo-cellulaires (ou pigmentés). → « *grains de beauté* »

__Epidémiologie - Généralités :__

- On oppose les nævi communs aux formes cliniques particulières.
- Lésion ultra-fréquente et d'aspect très varié +++.
- Rarement présents à la naissance, leur nombre augmente progressivement en grandissant, sous l'influence de divers facteurs : **hormonaux** avec des «poussées» caractérisées au cours de la puberté ou de la grossesse, **environnementaux** → rôle-clé du soleil, **immunodépression**...
- Leur nombre se stabilise ensuite généralement (ils peuvent même disparaître chez le sujet âgé).

__Anatomopathologie :__

Prolifération de mélanocytes dépourvus de dendrites, regroupés en nids (les thèques) ou isolés ; selon le siège de cette prolifération on distingue :
Nævi **dermiques**, **jonctionnels** (à la jonction DE) ou **mixtes**.

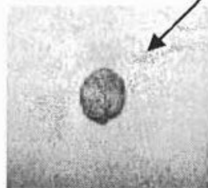
L'enjeu est de ne jamais passer à côté d'un **MELANOME** en se rappelant que la dégénérescence est rare (sauf pour les nævi congénitaux) et qu'elle se fait au niveau de la jonction.

__Diagnostic positif :__

Il est CLINIQUE (sauf si doute avec un mélanome → histologie)

Lésion brune arrondie ou ovalaire, de petite taille, +/- pileuse (*ce qui est rassurant car à risque quasi-nul de dégénérescence*) et :
Soit plane (*ou peu saillante*) = nævus plan,
Soit saillante = nævus tubéreux.

→ Sous cette forme commune, ils ne doivent pas être retirés (RMO)



2 entités particulières :

Lentigo : petit nævus, hyperplasie (= multiplication cellulaire) des mélanocytes intra-EPIDERMIQUE (→ au dessus de la membrane basale)

Folliculite sous-nævique : (rougeur + prurit) qui ne doit pas en imposer pour une dégénérescence. Il faut rassurer le patient, appliquer une solution antiseptique alcoolisée ou d'une crème antibiotique pendant quelques jours et surveiller à 3 semaines.

TUMEURS MELANIQUES BENIGNES = NAEVUS

Formes cliniques particulières :

Nævus congénital :

- parfois aussi appelé « hamartome pigmentaire »
- rare : 1 % des gens

2 réflexes à avoir :

- Rechercher une pathologie malformative ou une neurofibromatose de Recklinghausen
- Exérèse précoce car risque non négligeable (mais mal évalué) de dégénérescence, surtout en cas de nævus congénital géant. (> 20 mm)



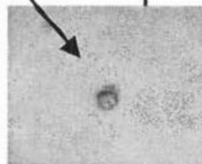
Nævus bleu :

Nævus de localisation profonde dans le derme (par migration incomplète des mélanocytes) ce qui explique sa coloration particulière Son évolution est bénigne.

Il en existe différents types :

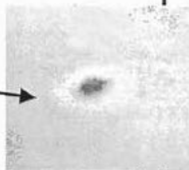
Nævus d'Ota : unilatéral dans le territoire supérieur du trijumeau (cf. maladie de Sturge-Weber)

Tache mongoloïde : présente à la naissance chez la plupart des enfants de race mongoloïde et négroïde et chez 1 % des enfants caucasiens sous forme d'une tache ardoisée, d'environ 10 cm de diamètre, située dans la région lombo-sacrée. Elle disparaît progressivement dans l'enfance.



Nævus de Sutton :

Halo péri-lésionnel achromique du nævus, qui peut évoluer vers la dépigmentation voire la disparition.



Nævus de Spitz :

Petite lésion saillante ± rouge (composante vasculaire fréquente → disparaît à la vitropression), atteignant le **visage** d'un enfant ou d'un adolescent.
Histologie : nævus mixte suspect car riche en atypies **mais bénin**.
Contexte clinique (notamment l'âge) prend toute son importance

Nævus atypique : *(anciens nævus)*

Nævi bénins mais ayant des caractéristiques pouvant faire croire à un mélanome (on retrouve parfois des ATCD personnels ou familiaux de mélanomes).

CAT : surveillance, photoprotection. Au moindre doute : exérèse

TUMEURS MELANIQUES BENIGNES = NAEVUS: Traitement

Tout nævus ne doit pas être enlevé ++++ (RMO)

L'exérèse se réalise **complètement** au bistouri froid en passant à **2 mm**.

Avec un examen histologique systématique

Indications :

Esthétique : à la charge du patient (attention à la cicatrice post-opératoire).

Médicales :

- Nævus suspect de transformation
- Nævus régulièrement traumatisé
- Nævus congénital > 2 cm (après l'âge de 6 mois)
- Localisation rendant la surveillance délicate

Dans tous les cas : Surveillance ++++

La stabilisation du nombre de décès par mélanome étant un des objectifs de santé publique il importe d'être promoteur :

- D'une prévention primaire par une protection contre le soleil surtout contre les coups de soleil durant l'enfance et l'adolescence tout particulièrement si le phototype est clair et en cas de nævus nombreux et/ou atypiques.
- D'un dépistage régulier, surtout pour les sujets à risque, en cas de consultation pour un autre motif ;
- du recours au spécialiste dès la constatation de signes suspects : asymétrie, contours irréguliers, polychromie, élargissement de la taille et surtout évolutivité.

TUMEURS MELANIQUES MALIGNES = MELANOMES

Epidémiologie-Généralités :

- Incidence double tous les 10 ans → enjeu majeur de santé publique
- Survenue à tout âge (médiane vers 50 ans) → 1ère cause de décès par K chez le sujet jeune
- Sex ratio légèrement en « faveur » des femmes

Facteurs de risques :

Environnement :

- **Rayonnement solaire** +++ :
  - Surtout exposition intense et intermittente
  - Sur des régions habituellement non exposées
  - Dès le plus jeune âge

→ Coup de soleil du tronc sur un enfant ++++++++++

Constitutionnels :

- **ATCD personnels ou familiaux : 10 % de mélanomes familiaux.**
- **Phototype** : clair, sujets aux coups de soleil faciles
- **Phénotype nævique** : nombre de nævi (*meilleur marqueur de risque de mélanome*) et type (*nævus atypiques, géants, ...*)
- **Nævus congénital géant.**

Anatomopathologie : ⇨ de façon caractéristique :

Tumeur mélanocytaire maligne avec les critères suivants :

Histologie biphasique :

- Phase **horizontale** au dessus de la membrane basale → **intra-épidermique** → Risque nul
- Phase micro-invasive → Envahissement du derme superficiel → Risque minime
- Phase **verticale** : envahissement du **derme** → Risque élevé

Importance de l'immuno-histochimie (**protéine S100** et **Anti-corps monoclonal HMB45**) dans les mélanomes

TUMEURS MELANIQUES MALIGNES = MELANOMES

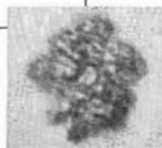
Diagnostic positif :

Lésion suspecte de mélanome, → répondant aux critères suivants.

- A : **Asymétrie**
- B : **Bords irréguliers**
- C : **Couleur inhomogène** (noir++, ± marron, ± bleu, ± blanc, ± rouge)
- D : **Diamètre** > 6 mm
- E : **Extensif** (pour certains évolutif ou encore érythème périphérique)

Découverte par le médecin ou par le patient lui-même (ou son entourage) : Interrogatoire → existence de FDR, et retrace si possible l'anamnèse de la ou des lésion(s);

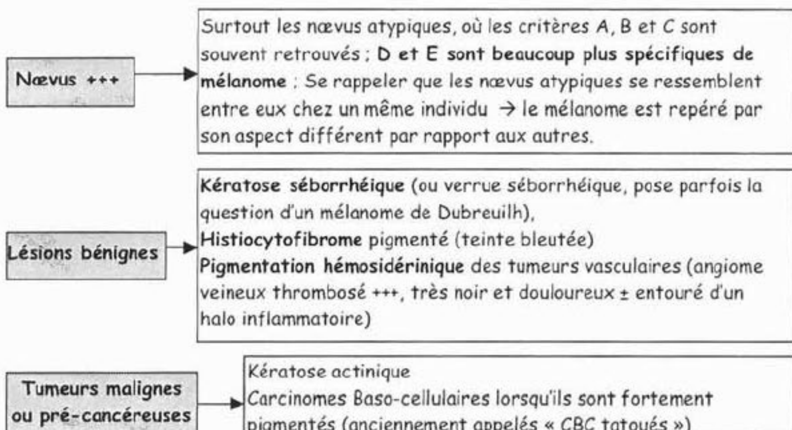
L'examen de tout le tégument (palmo-plantaire, muqueuses, unguéal..) notera toute lésion pigmentée considérée comme suspecte de mélanome



Formes anatomo-cliniques des mélanomes		
Extension superficielle *SSM (superficial spreading melanoma)*	66%	**Ubiquitaire**. Evolution biphasique (phase horizontale ~ 2 ans, phase verticale annoncée par l'apparition d'un nodule ou d'une ulcération)
Nodulaire *NM (nodular melanoma)*	20%	Evolution différente : phase horizontale quasi-absente → pronostic plus grave (5 % de ces mélanomes nodulaires sont achromiques)
De Dubreuilh *lentigo malin ou LMM (lentiginous maligna melanoma)*	<10%	*Sur la face d'une femme d'âge avancé, porteuse de lésions de* **kératose actinique** (forme de mélanome où l'exposition solaire chronique semble prédominante). Evolution très lente.
Lentigineux acral *ALM (acral lentiginous melanoma)*	5%	chez les noirs et les asiatiques (30 à 60% des cas), localisation **palmo-plantaire** et **unguéal**, Evolution lente.
Des muqueuses		Plaque noire de localisation le plus souvent **génito-anale** ; peut également atteindre la **choroïde** (=>FO) ; dans tous les cas le retard diagnostic habituel effondre le pronostic.
Achromique	5 %	Diagnostic difficile, diagnostics différentiels= **botriomycome**, mal perforant plantaire, ou verrue irritée.
Unguéal		Aspect d'un **hématome sous-unguéal** mais qui ne migre pas avec la pousse de l'ongle, ou d'un **nævus matriciel** mais extension et destruction de la tablette, débordement du pigment sur les replis cutanés latéraux et sous-unguéaux (= signe de Hutchinson) traduisent la malignité. **Mélanonychie acquise chez le sujet de race blanche → mélanome ++.**

TUMEURS MELANIQUES MALIGNES = MELANOMES

Diagnostics différentiels : → toute tumeur pigmentée.



Diagnostic d'extension :

Clinique ++ :

- Recherche d'une métastase cutanée en transit (aussi appelée métastase locale) sous forme d'un nodule dur parfois pigmenté (noir ou bleuté) sur le trajet lymphatique (entre la tumeur et le 1er relais ganglionnaire.).
- Examen de toutes les aires ganglionnaires → recherche une adénopathie suspect
- Signes fonctionnels ou physiques de métastases et/ou AEG.

Tout est normal → aucun examen obligatoire mais la pratique courante veut que l'on réalise un bilan minimal :
- Radiographie de thorax
- Echographie abdominale,
- Bilan hépatique

Anomalie ou doute → bilan COMPLET :
- TDM thorax-abdomen-pelvis et cérébral
- Scintigraphie os +
- Bilan hépatique+phospho-calcique, ...
- Autres en fonction des résultats et la clinique (le PET-scan, ...)

Métastase sans Mélanome
- Mélanome autorégressif
- Exérèse ancienne d'un mélanome et métastase métachrone
- Mélanome de la muqueuse (œsophage, estomac)
- Mélanome de la choroïde

TUMEURS MELANIQUES MALIGNES = MELANOMES

Evolution-pronostic :

Le mélanome est une tumeur à très haut potentiel métastatique+++
Métastases peuvent être cutanées, ganglionnaires ou viscérales :

→ Les 3 organes les plus touchés sont poumon, foie et cerveau

FACTEURS PRONOSTIQUES :

Clinique : →

Stade TNM :	survie à 5 ans
I : Localisé	70 %
II : Métastases en transit ou ganglion régional	35 %
III : Métastases à distance	5 %

Localisation de la tumeur est un critère d'importance moindre (pronostic plus favorable des mélanomes des membres).

Histologique → (pour un stade I !) :

1) le principal facteur pronostic est **l'indice de Breslow** ++ = mesure à l'oculaire millimétrique sur une coupe histologique standard de l'épaisseur tumorale maximale (entre les cellules superficielles de la granuleuse et la cellule maligne la plus profonde) → les biopsies superficielles sont contre-indiquées → elles sous-estiment le Breslow !

Epaisseur	Survie à 5 ans
<= 0,75 mm	96 %
0,76-1,49 mm	87 %
1,50-2,49 mm	75 %
2,50-3,99 mm	66 %
>= 4 mm	47 %

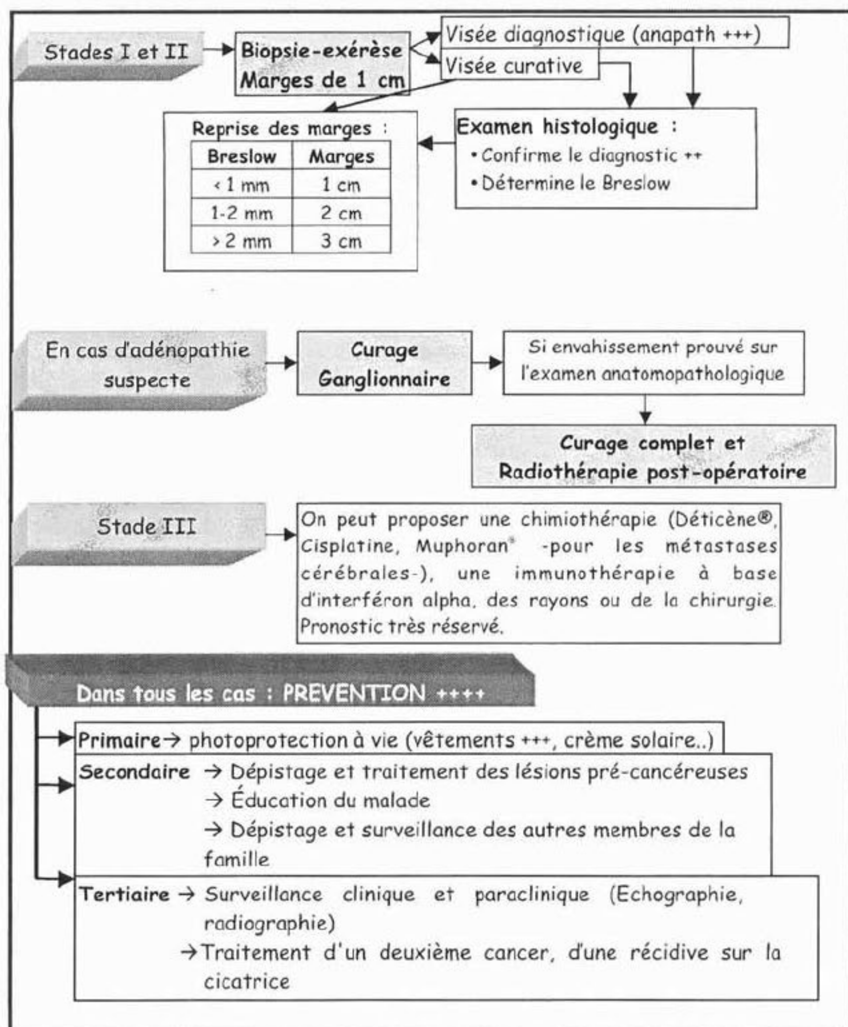
2) **Indice de Clarck** : basé sur la notion de franchissement de barrière anatomique : →

- I : mélanome in situ, superficiel
- II : atteinte du derme superficiel
- III : atteinte de la jonction derme superficiel - derme moyen
- IV : atteinte de la jonction derme moyen - derme profond
- V : atteinte de l'hypoderme

3) le **contrôle histologique du 1er ganglion relais** (=>sentinelle) est le 2e élément capital dans l'appréciation du pronostic (avec le Breslow).

Bien d'autres facteurs histologiques ont une valeur pronostique mais tous viennent très loin derrière le Breslow : type anatomo-clinique, présence d'une ulcération tumorale...)

TUMEURS MELANIQUES MALIGNES = MELANOMES



L'ADENOPATHIE CERVICALE : ce qu'il faut savoir.

Conduite à tenir :

Eliminer une cause locale ++++
- Cutanée et cuir chevelu
- ORL ++
- Stomatologique

Evoquer une cause générale

Infections : VIH, BK++, CMV, syphilis, griffes du chat…
Cancers : leucémie aiguë, lymphomes, néoplasies solides métastatiques,
Pathologies inflammatoires : lupus et Gougerot-Sjogren (ggl cervical ++)

Bilan à réaliser : NFS, VS, CRP, RXT, IDR, sérologies (VIH, TPHA, toxoplasmose), échographie abdo.

Pas de cytoponction avant un examen ORL
→ Utile notamment pour le BK. Risque d'essaimage d'un cancer

L'examen complet des AG cervicales comprend:
- **clinique** : palpation de toutes les chaînes (jugulo-carotidienne, sous-maxillaire…) sans oublier les parotides.
- **l'examen neurologique** ++ : chercher un déficit sur les 4 dernières paires crâniennes et le sympathique cervical (pour l'espace sous-parotidien postérieur)
- **l'imagerie** = TDM +++

Toute adénopathie sans diagnostic et/ou contexte alcoolo-tabagique :

Pan-endoscopie des VADS et si pas de lésion retrouvée :
- Amygdalectomie,
- Biopsie de la bouche de l'œsophage, base de langue
- Biopsie du cavum **systématiques**

Si tout reste négatif :
Cervicotomie et exérèse complète extra-capsulaire avec examen extemporané
En cas de **cancer** → **curage** réglé dans le même temps

Curage si ADP < 3cm
Cancer intra-capsulaire probable → **curage fonctionnel** : Ganglions et tissu cellulo-graisseux les entourant.

Curage si ADP > 3 cm
Cancer extra-capsulaire probable → **curage radical** : Les ganglions, leur graisse, les éléments vasculo-nerveux et musculaires (le SCM)

Pas de curage radical bilatéral à moins de 3 semaines d'intervalle!
Séquelles du curage :
Fibrose cervicale, lymphœdème, douleur et paresthésies du cou et de l'épaule homolatérale, déficit du XI, impotence de l'épaule…

N°150 - TUMEURS DE L'ESTOMAC

Epidémiologie :

Troisième cancer digestif en France chez l'homme et deuxième chez la femme.
Il est très fréquent au Japon+, en Amérique du sud et en Europe de l'est.
Il représente 5 % des cancers en France, son incidence a beaucoup diminuée au cours des 20 dernières années.

Facteurs de risques :

ATCD familiaux de cancers gastriques, syndrome HNPCC
ATCD d'ulcère ou de gastrectomie partielle pour ulcère
Alimentation : Viandes, poissons, nitrosamines, produits salés, fumés
Infection à Helicobacter Pylori → retrouvé chez 50 % des cancers de l'estomac.
Etats précancéreux :

- Gastrite chroniques atrophique (maladie de Biermer)
- Infection à Helicobacter Pylori
- Métaplasie, dysplasie
- Adénomes (10% des polypes intestinaux sont gastriques et sont responsables de 5% des cancers)
- Ulcère chronique
- Moignon de gastrectomie (se développant probablement sur des lésions de gastriques chroniques atrophiante secondaire au reflux biliaire ou à la disparition de la gastrine sécrétée par l'antre)
- Maladie de Ménétrier (elle entraîne une hyperplasie de l'épithélium des cryptes du corps gastriques avec une dilatation kystique des glandes qui peuvent alors pénétrer dans la sous-muqueuse)

} Fibroscopie tous les 2-3 ans pour ces états

Anatomopathologie :

- **Adénocarcinome** +++ (> 80 %) → papillaire, tubulé ou mucineux. Localisé dans : Antre-pylore (50 %) > petite courbure (25 %) > autre (grande courbure, cardia) 25 %.
- Linite plastique→ adénocarcinome à cellules en bague à chaton. Les cellules cancéreuses infiltrent la paroi (qui devient rigide) sans modifier son architecture. Le stroma fibreux est abondant.
- Tumeurs carcinoïdes (10 à 35 % des localisations digestives)
- Lymphomes gastriques (MALT *Mucosa Associated Lymphoid Tissue)* → Rôle d'*Helicobacter Pylori* ++++
- Tumeurs stromales (liposarcome, léiomyosarcome) → mutation du gène c-kit++
- Métastases de cancer du poumon, sein et mélanome

TUMEURS DE L'ESTOMAC : DIAGNOSTIC

Circonstance de diagnostic :

Asymptomatique → révélation fortuite au cours d'un examen
Altération de l'état général (asthénie, anorexie, amaigrissements)
Douleurs épigastriques (récente, s'aggravant, résistante aux inhibiteurs de la pompe à protons, ...)
Vomissements non bilieux→localisation antrale, Dysphagie → localisation cardiale
Hémorragies digestives +++, méléna, anémie microcytaire
Métastases, complications (perforation, sténose aiguë du pylore)
Syndrome paranéoplasique :

- Fièvre au long cours
- *Acanthosis nigricans* : plaque cutanée hyperpigmentée à type de végétation rugueuse et épaissie au niveau des plis de flexion
- Thrombose du membre supérieur
- Neuropathie périphérique
- Dermatomyosite
- Glomérulonéphrite extra-membraneuse

Diagnostic positif :

Clinique :

- Interrogatoire : ATCD, facteur de risque, douleur, troubles du transit, hémorragies
- Inspection : pâleur (anémie), ictère (métastase hépatique)
- Palpation : masse épigastrique (rare), hépatomégalie, ganglion de Troisier,
- TR/TV : carcinose péritonéale, tumeurs ovariennes (tumeur de Krückenberg)

Paraclinique :

- **Biologique** : NFS, plaquettes, Ionogramme, ACE, CA 19.9

Confirmation du diagnostic :

- **Fibroscopie gastrique** : aspect macroscopique, localisation précise de la tumeur, distance par rapport au cardia et au pylore, permettant la réalisation de biopsies multiples > 10 de la lésion, de la muqueuse à distance, dans le pylore, envoie pour analyse anatomopathologique.

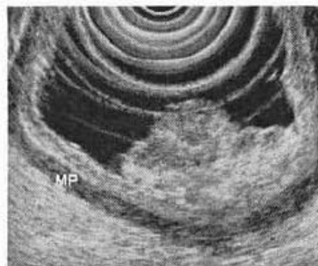
Bilan d'extension :

- TOGD (non systématique) → aspect de tube atone pour la linite gastrique
- Echo-endoscopie gastrique → indispensable pour les tumeurs superficielles, permet une étude précise de l'infiltration pariétale.
- TDM thoraco-abdominal, Echographie hépatique, RXT

TUMEURS DE L'ESTOMAC

En fonction des types anatomopathologiques :

- Linite → biopsies profondes car les cellules tumorales sont sous-muqueuses. L'écho-endoscopie → épaississement hyperéchogène
- Lymphomes → EPP, VS, β_2-microglobuline, examen ORL avec cavoscopie, BOM, échoendoscopie +++++, coloscopie, transit du grêle.
- Tumeurs stromales → recherche de la mutation activatrice du c-kit → en cas de mutation le traitement par Glivec® (Imatinib)



Echo-endoscopie : tumeur de l'estomacT1

Pronostic :

Survie de 18 % à 5 ans.

T1N0M0 → 90 % de survie à 5 ans, N+ → 20 %, M1 → 0 %

Facteurs pronostics :

- Stade TNM +++
- Type histologique : formes différenciées → meilleur pronostic)
- Présence d'embols vasculaires → mauvais pronostic

Classification TNM des cancers de l'estomac :

T : Tumeur

Tis : Cancer in situ

T_1 : Atteinte de la musculaire muqueuse, sous-muqueuse

T_2 : Atteinte de la musculeuse, sous séreuse

T_3 : Franchissement de la sous-séreuse

T_4 : Atteinte des structures de voisinage

N : Ganglions

N_0 : Pas d'atteinte ganglionnaire — Nx : Pas d'évaluation

N_1 : Un à six ganglions atteints

N_2 : Sept à quinze ganglions atteints

N_3 : Plus de quinze ganglions atteints

M : Métastases

M_0 : Pas de métastases — M_1 : Métastases

On précise pTxNxMX sur les résultats de la pièce d'anatomopathologie, usTxNxMx pour les résultats des résultats pré-opératoires de l'écho-endoscopie

TUMEURS DE L'ESTOMAC : TRAITEMENT

Tumeur non métastatique

Estomac →

Antre → gastrectomie distale, anastomose gastrojéjunale (4 cm de marges de sécurité)
Corps, Grande tubérosité → gastrectomie totale, anastomose œso-jéjunale

Dans tous les cas : **curage associé**

↓

Anatomopathologie :
T1,T2N0M0 → pas de traitement adjuvant
T3 et/ou N+M0 → Radio-chimiothérapie adjuvante (FUFOL + 45 Gys)

Cardia →

Extension de la tumeur → **Chirurgie**
Oesophagienne → œso-gastrectomie polaire supérieure, anastomose œso-gastrique. Parfois chimiothérapie néo-adjuvante
Gastrique → œso-gastrectomie totale, anastomose œso-jujénale
Cardia strict → les 2 au choix
Dans tous les cas : curage large (thoracique + abdominal)

↑

Anatomopathologie :
Pas de traitement adjuvant

Tumeur métastatique

Métastases résécables

- Chirurgie curative (tumeur + métastases)
- Discuter une chimiothérapie adjuvante

Métastases non résécables

- Tumeur symptomatique → chirurgie de la tumeur puis chimiothérapie ECF
- Tumeur asymptomatique → chimiothérapie ECF

ECF : Epirubicine + Cisplatine + 5-FU

Dans tous les cas :
Surveillance : clinique, RXT, Echographie abdominale
Si gastrectomie totale : Vit B12 en IM +++, prévention du dumping syndrome, des hypoglycémies, ...
Si splénectomie associée : Vaccinations, Antibiothérapie au long cours

N°151 - TUMEURS DU FOIE

Généralités

Le carcinome hépato-cellulaire est la tumeur la plus fréquente des tumeurs malignes primitives du foie. Les métastases → 75 % des tumeurs malignes hépatiques.

- Autres tumeurs malignes : cholangiocarcinome intra-hépatique, carcinome fibrolamellaire
- Tumeurs bénignes : angiome, hyperplasie nodulaire focale (HNF), adénome
- Kystes : kystes biliaires +++
- Tumeurs secondaires : métastases de cancer colo-rectal, digestif, poumon

TUMEURS HEPATIQUES BENIGNES

Angiome : (3 - 10 %)

- Le plus souvent asymptomatique +++ → découverte fortuite. Il peut être symptomatique en cas d'angiome géant (douleur abdominale, vomissements, ...).
- La biologie est normale. Le diagnostic est posé grâce à l'échographie ou l'IRM en cas de doute.
- Le plus souvent ils n'augmentent pas de taille, ils n'ont pas besoin de surveillance ni de traitement (à l'exception des angiomes symptomatiques nécessitant une résection chirurgicale)

Adénome :

- Asymptomatique dans 50 % des cas, sinon → douleur, pesanteurs abdominales.
- Biologie : normale le plus souvent, parfois cholestase modérée
- Il est lié aux œstrogènes et la grossesse → favorisant l'hémorragie intra-tumorale.
- Il peut saigner et dégénérer en CHC
- Il doit être réséqué chirurgicalement → anatomopathologie, une prescription de contraceptif œstrogénique doit être arrêtée.

Hyperplasie nodulaire focale :

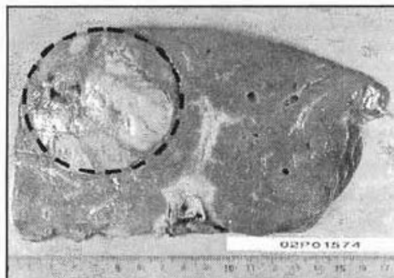
- Asymptomatique +++ → découverte fortuite.
- Le diagnostic est posé par l'imagerie dans plus de 80 % des cas sinon une biopsie hépatique est nécessaire
- Biologie : normale le plus souvent, parfois une petite cholestase est retrouvée.
- Pas de traitement ni de surveillance sauf en cas de symptômes

TUMEURS BENIGNES DU FOIE : DIAGNOSTIC

	Echographie	TDM		IRM			Analyse histologique
		TDM sans	TDM avec	T1	T1+Gado	T2	
Angiome	Hyperéchogène Homogène Renforcement postérieur	Hypodense	PdC en motte, remplissage tardif persistant	Hypointense	PdC en motte remplissage tardif et persistant	Hypersignal franc	Lésion mésenchymateuse, développée à partir de cellules endothéliales sinusoïdales, cloisonnée par des septa fibreux.
Adénome	Hypo/iso échogène	Hypodense	PdC intense hétérogène La zone centrale ne se rehausse pas	Hyperintense hétérogène	PdC intense fugace Zone centrale ne se rehaussant pas	Hyperintense hétérogène Zone centrale mois hyperintense	Hépatocytes disposés en travées ± régulières. Vascularisation par l'artère hépatique, pas d'espace porte ni de canaux biliaires.
HNF	Contour : hypo/ Isoéchogène Centre : Hyperéchogène	Hypo/ isodense	PdC intense, fugace, La zone centrale se rehausse tardivement	Iso-intense homogène	PdC intense fugace, homogène La zone centrale se rehaussant tardivement	Iso/peu hyper intense Zone centrale modérément hyperintense	Lésions formées d'hépatocytes normaux disposés en « travées », définissant de pseudonodules
Kyste biliaire	Anéchogène	Hypodense	Pas de Pdc	Hypointense	Pas de PdC	Hyperintense	Formation liquidienne bordée par un épithélium biliaire

PdC : prise de contraste.

HEPATOCARCINOME



Epidémiologie :

8ème tumeur au niveau mondial.
Incidence en France : < 10/100000 habitants.

Facteurs de risques de l'hépatocarcinome :

- **Cirrhose ++++ (80-90% des cas)**
- Âge : le risque augmente après 45 ans
- Sexe : homme (sex ratio 3)
- Consommation d'alcool
- Infections virales : VHB, VHC
- **Hémochromatose**, maladie de Wilson, déficit en α-1 antitrypsine
- Toxiques : aflatoxine B1, nitrosamines, chlorure de vinyl

Anatomopathologie :

Tumeur maligne développée au dépend des hépatocytes, hypervascularisée par l'artère hépatique, limitée par une capsule, pouvant se rompre et provoquer un hémopéritoine.

Circonstance de découverte :

Chez le malade cirrhotique :

- Altération de l'état général, douleurs abdominales de l'hypochondre droit, décompensation œdémato-ascitique, hémorragie digestives, hépatomégalie, ...
- Dans le cadre de la surveillance : échographie +++, élévation de l'α-FP

Altération de l'état général

Syndromes paranéoplasiques : fièvre, polyglobulie, hypercalcémie, hypoglycémie, ...

Diagnostic positif :

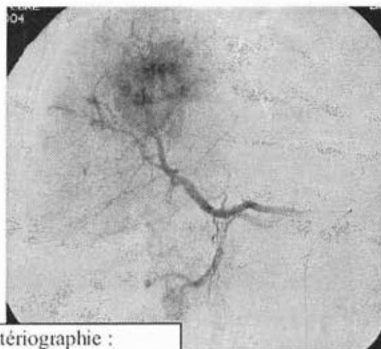
Examen clinique :

- Hépatomégalie de la cirrhose, souffle systolique en rapport avec des fistules artério-portales dans la tumeur
- Signes d'insuffisance hépato-cellulaire, d'hypertension portale

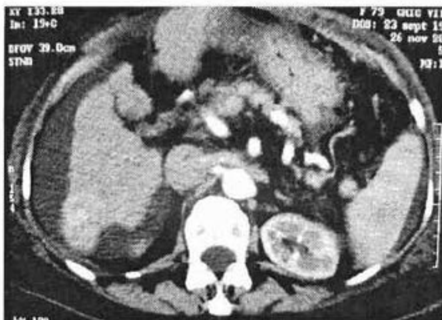
Examens paracliniques :

- Bilan hépatique : anomalies de la cirrhose → Score de Child à calculer
- α-fœtoprotéine +++ : > 500 ng/mL → quasi-pathognomonique
- Imagerie :
  - Echographie, TDM et IRM
  - Rarement artériographie

HEPATOCARCINOME



Artériographie :
tumeur hypervasculaire
du dôme hépatique



TDM :
Foie cirrhotique, tumeur hyperdense du segment 6
Ascite, ATCD d'hépatectomie.

Aspects typiques d'un CHC :

- Echographie : nodule unique/multiple hypoéchogène (surtout si diamètre < 3 cm) et au doppler vascularisation pulsatile
- TDM : tumeur hypodense, prise du produit de contraste au temps artériel qui diminue au temps portal
- IRM : hypointense en T1, hyperintense en T2, prise de contraste précoce diminuant au temps portal

En plus on retrouve :

- Arguments en faveur de la cirrhose : hépatomégalie hétérogène, aspect bosselé du foie, hypertrophie du segment I,..
- Arguments en faveur de la malignité : thrombus porte, infiltration de la veine porte

La confirmation du diagnostique passe rarement par la ponction-biopsie
Elle est inutile si :

Pour les malades **atteints de cirrhose** :

- existence d'une lésion focale de diamètre > 2 cm avec hypervascularisation artérielle mis en évidence par 2 examens d'imagerie (*Echographie, TDM, IRM, angiographie)*

OU

- existence d'une lésion focale de diamètre > 2 cm avec hypervascularisation artérielle mise en évidence sur un seul examen d'imagerie mais avec un taux d'α-fœtoprotéine > 400 ng/mL.

HEPATOCARCINOME

Bilan d'extension :

Extension clinique : ganglion de Troisier
Paraclinique : Echographie abdominale, TDM thoraco-abdominopelvien
Et selon la clinique : scintigraphie osseuse, TDM cérébral, ...

Classification TNM :

T : Tumeur

T1 : tumeur solitaire mesurant moins de 2 cm sans infiltration vasculaire
T2 : tumeur < 2 cm avec infiltration vasculaire, plusieurs tumeurs < 2 cm, sans infiltration vasculaire, une tumeur > 2 cm sans infiltration vasculaire
T3 : une tumeur > 2 cm avec infiltration vasculaire, plusieurs tumeurs dans un lobe avec infiltration vasculaire, multiples lésions > 2 cm dans un seul lobe
T4 : multiples tumeurs dans plus d'un lobe, infiltration de la veine porte ou de la veine hépatique, infiltration d'un organe adjacent (autre que la vésicule), perforation du péritoine viscéral

N : Ganglions

N0 : pas d'atteinte ganglionnaire
N1 : ganglions locaux envahis

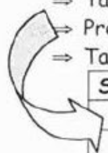
M : Métastases

M0 : pas de métastases
M1 : métastases à distance

Classification d'Okuda : → Pronostic

4 critères :

⇒ Taux de bilirubine sérique > 30 mg/L
⇒ Taux d'albumine < 30 g/L
⇒ Présence d'une ascite
⇒ Taille de la tumeur > 50 % du volume du foie



Stade	Critères	Médiane de Survie sans traitement
I	Aucun	8 mois
II	1 ou 2	3 mois
III	3 ou 4	6 semaines

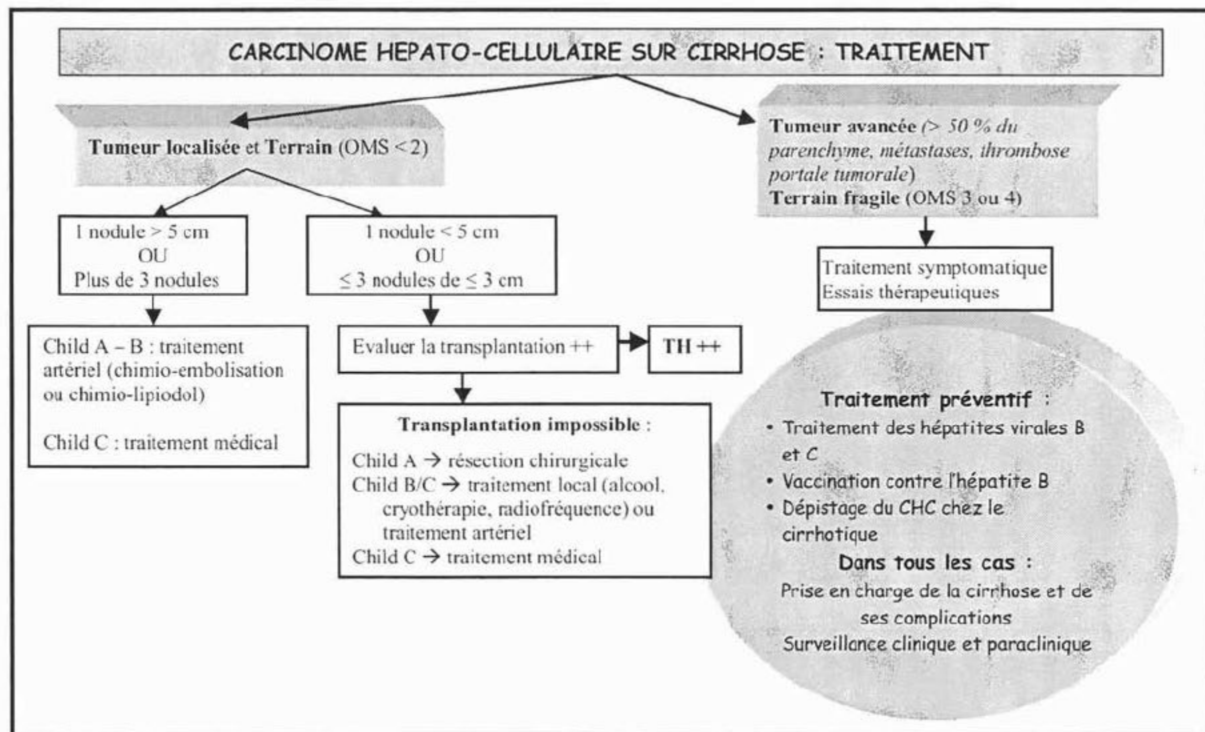
Bilan pré-thérapeutique :

Classique avec en particulier chez ces patients cirrhotiques :

- Evaluation de la cirrhose : +++
  - ⇒ Score de Child-Pugh
  - ⇒ Fibroscopie haute → évaluer la présence de varices œsophagiennes
  - ⇒ Vérifier l'étiologie de la cirrhose (VHC, VHB, hémochromatose)

HEPATOCARCINOME

Traitement	Principe	Contre-indication	Complications	Résultats
Résection chirurgicale	Résection totale de la tumeur, marge de sécurité > 1 cm → au mieux résection du segment. Préserver un parenchyme hépatique suffisant	Cirrhose stade C Volume hépatique restant trop faible	Hémorragie, IHC, ascite, infection, majoration de l'http Décès	Récidive quasi-constante à 5 ans Survie globale à 5 ans 30 - 50 %.
Transplantation hépatique	Remplacement du foie tumoral par un foie cadavérique, un don familial (foie droit), un domino (foie de neuropathie amyloïde), partage de foie cadavérique,... Seul traitement si Child C	Formes diffuses, thrombose porte Age > 60 ans.	Hémorragie, Rejet, infection, immuno-suppression, Décès	Récidive < 15 %, survie à 5 ans : > 75 %
Alcoolisation	Destruction locale de la tumeur par de l'alcool absolu. Réalisée sous contrôle échographique. Plusieurs séances sont nécessaires.	Cirrhose stade C, ascite, dilatation des voies biliaires	Rares : abcès, angiocholite, douleur, ...	La nécrose complète : 80 à 90 % des cas si la tumeur < 3 cm. Survie à 5 ans : 45 %
Radiofréquence **Cryothérapie**	Destruction locale par la chaleur ou le froid produite par la sonde. Réalisée en per-opératoire ou sous échographie	Tumeur proche des voies biliaires, sous-capsulaire, cirrhose stade C, ascite	Rares, hémorragie, hémobilie, abcès, angiocholite	Pour la radiofréquence → Nécrose complète : 90 % si < 3 cm. Survie à 2 ans : 95 %
Chimio-embolisation	Traitement intra-artériel : cathétérisation de l'artère hépatique, injection de chimiohtérapie puis embolisation de l'artère pour potentialiser l'effet avec une ischémie de la tumeur	Cirrhose stade C, ictère, thrombose portale	IHC, douleur, fièvre, cytolyse, thrombose définitive de l'artère, décès	Amélioration de la survie. Jusqu'à 62 % de survie à 2 ans.
Autres	Tamoxifène, interféron, chimiothérapie systémique, l'octréotide, ...	Ce sont des traitements le plus souvent palliatif, sans efficacité réellement démontrée. La chimiothérapie est limitée du fait de la cirrhose.		


CARCINOME HEPATO-CELLULAIRE SUR CIRRHOSE : TRAITEMENT
Tumeur localisée et Terrain (OMS < 2)
1 nodule > 5 cm
OU
Plus de 3 nodules
1 nodule < 5 cm
OU
≤ 3 nodules de ≤ 3 cm
Child A – B : traitement artériel (chimio-embolisation ou chimio-lipiodol)
Child C : traitement médical
Evaluer la transplantation ++
TH ++
Transplantation impossible :
Child A → résection chirurgicale
Child B/C → traitement local (alcool, cryothérapie, radiofréquence) ou traitement artériel
Child C → traitement médical
Tumeur avancée (> 50 % du parenchyme, métastases, thrombose portale tumorale)
Terrain fragile (OMS 3 ou 4)
Traitement symptomatique
Essais thérapeutiques
Traitement préventif :
• Traitement des hépatites virales B et C
• Vaccination contre l'hépatite B
• Dépistage du CHC chez le cirrhotique
Dans tous les cas :
Prise en charge de la cirrhose et de ses complications
Surveillance clinique et paraclinique

N°152 - TUMEURS DE L'ŒSOPHAGE

Epidémiologie :

7ème cancer en France. Son incidence baisse chez l'homme mais stagne chez la femme.

La proportion d'adénocarcinome est en augmentation régulière.

Il est associé dans 10 à 15 % des cas à un cancer ORL +++

Facteurs de risques :

Pour le carcinome épidermoïde :

- **Alcool tabac +++** (indépendants l'un de l'autre) → dans 90 % des cas.
- Alimentation : céréales, aliments riches en nitrosamine, barbecue, conserves
- Ingestion de produits chauds : thé brûlant++
- Agents infectieux : *Aspergillus, Papillomavirus, Fusarium*
- Métier : mineurs, industrie pétrolière, vulcaniseurs, blanchisserie

Maladies favorisantes :

Syndrome de Plummer-Vinson, Méga-œsophage, Œsophagite caustique, Diverticule de Zenker (0,5 % dégénèrent), ATCD d'irradiations, Maladie cœliaque, Kératodermie palmo-plantaire (100 % de risque !), œsophagite chronique

Pour l'adénocarcinome :

Reflux gastro-œsophagien via l'endobrachy-œsophage (EBO) → ADK +++

Facteurs de risques de cancer sur EBO :

- Longueur de l'EBO : > 8 cm → risque ++
- Obésité, sexe masculin, consommation d'alcool
- Complications : ulcère, sténose, ...

Anatomopathologie :

Macroscopiquement : tumeur ulcérée, bourgeonnante, dure, saignant au contact.

Localisation :

- 1/3 inférieur +++ (50 %) : surtout des adénocarcinomes
- 1/3 moyen (30 %) : entre 25 cm et 32 cm des arcades dentaires
- 1/3 supérieur (20 %) : entre 15 et 25 cm des arcades (épidermoïdes ++)

Histologie :

- Carcinome épidermoïde +++ (90%)
- Adénocarcinome (10% en augmentation)
- Adénoacanthomes, cancers indifférenciés
- Leïomyosarcome, localisation œsophagienne des hémopathies

Extension :

En longueur, latérale vers le médiastin, lymphatique → ganglions → métastases

TUMEURS DE L'ŒSOPHAGE

Diagnostic :

Terrain +++ : patient alcoolo-tabagique
Asymptomatique dans 50 % des cas.
Gène alimentaire, douleur rétrosternale (extension locale++),
Altération de l'état général avec amaigrissement
DYSPHAGIE (aux solides puis aux liquides) : *signe tardif, progressive, allant jusqu'à l'aphagie complète.*
Fausses routes, sialorrhées, régurgitations

Parfois :

Compression médiastinale, syndrome cave supérieur,
Atteinte des nerfs (dysphonie par le récurrent, dyspnée par le phrénique),
Ganglion de Troisier, hépatomégalie tumorale, nodules de carcinose, ...

Confirmation du diagnostic :



→ **Fibroscopie haute +++++**

Met en évidence une tumeur végétante, ulcérée, saignant au contact, dure
Avec **biopsies** multiples de la tumeur et examen **anatomopathologique**
Donne le siège précis par rapport aux arcades dentaires.
L'utilisation de colorant sensibilise l'examen +++ (utile pour le dépistage ++)

Colorant	Cancer	FOGD
Bleu de toluidine	Adénocarcinome	Coloration en bleu des cellules cancéreuses
Lugol	Epidermoïde	Pas de coloration des cellules cancéreuses, la muqueuse normale → brune

Examens complémentaires :

- Biologie : bilan préopératoire, Ag SCC (épidermoïde), ACE (adénocarcinome).
- Transit de l'œsophage (si contre-indication à la fibroscopie, ou refus du malade) : *localise la tumeur, étudie l'œsophage sus et sous-jacent, recherche une fistule*
- Echographie endoscopique de l'œsophage : *extension pariétale ++ et loco-régionale, atteinte des ganglions régionaux.*
- Examen bucco-rhino-pharyngé et fibroscopie bronchique +++ : recherche de cancers synchrones. (Surtout pour les cancers épidermoïdes)
- Radiographie de thorax, Echographie abdominale et sus-claviculaire : *dépistage des métastases*
- TDM thoraco-abdomino-pelvien : extension locale et à distance



TUMEURS DE L'ŒSOPHAGE

Bilan d'opérabilité : *(à adapter en fonction de l'extension tumorale)*

Explorations Fonctionnelles respiratoires : pour la thoracotomie,
Exploration cardiaque : clinique, ECG, ... voire coronarographie
Exploration hépatique : bilan hépatique complet → Cirrhose ?
Bilan nutritionnel +++ : protidémie, albumine, pré-albumine, calcul du BMI ++
Score OMS, indice de Karnofsky

Classification TNM des cancers de l'œsophage:

T : Tumeur
T_0 : pas de tumeur
Tis : carcinome in situ
T_1 : infiltration de la muqueuse et de la sous-muqueuse
T_2 : infiltration de la musculeuse
T_3 : infiltration de l'adventice
T_4 : infiltration des structures de voisinage
N : Ganglions
N_0 : pas de ganglions envahis
N_1 : envahissement des ganglions médiastinaux
N_2 : envahissement des ganglions cervicaux ou cervicaux
M : Métastases
M_0 : pas de métastase — M_1 : métastases

Complications :

Extension latérale : dysphagie voire aphagie avec cachexie et dénutrition sévère, régurgitations et donc pneumopathies d'inhalations, dilatation de l'œsophage sus jacent.
Extension médiastinale :

- Récurrent → dysphonie et paralysie des cordes vocales → fausses routes
- Bronche souche gauche → fistule œso-trachéale avec pneumopathie, abcès pulmonaires,
- Plèvre → pleurésies,
- Aorte → hématémèse massive,
- Péricarde/cœur → tamponnade,
- Carotide, canal thoracique

Fistule œso-trachéale : toux, infections pulmonaires à répétition, accès de suffocation. TOGD aux hydrosolubles → confirme le diagnostic. Elle contre-indique la plupart des traitements.

TUMEURS DE L'ŒSOPHAGE : TRAITEMENTS

Traitement endoscopique :

- Curatif → mucosectomie endoscopique. Indiquée pour les tumeurs superficielles (usT1m) de moins de 2 cm. Elle peut être utilisée pour les épidermoïdes et les dysplasies de haut grade sur EBO. Les complications sont : perforations, hémorragies, sténose.
- Palliatif :
  - Dilatation, destruction par laser, plasma, ... → complications : pneumomédiastin, hémorragie, perforations, ..
  - Endoprothèse ++ : plastiques, métalliques. Elles améliorent la dysphagie dans plus de 80 % des cas → complications : perforations, migrations. Elles ne peuvent pas être posées si le pôle supérieur de la tumeur est situé à moins de 2 cm du muscle crico-pharyngien.

Traitement chirurgical :

Elle n'est plus indiquée que pour les traitements curateurs → pas de chirurgie palliative. Les marges de sécurités doivent être de 5 cm coté estomac et 8 cm au dessus de la tumeur.

- Opération de Lewis-Santy : œsophagectomie subtotale emportant une partie de l'estomac, curage. Anastomose œso-gastrique intra-thoracique (tubulisation de l'estomac). 2 voies d'abord : abdominale et thoracique droite. → cancer des tiers moyen et inférieur
- Opération d'Akiyama : œsophagectomie subtotale avec anastomose œso-gastrique cervicale, curage ganglionnaire. 3 voies d'abord : cervicale, abdominale, thoracique → cancer du 1/3 supérieur de l'œsophage.

La morbidité est importante : hémorragie, fistule anastomotique, insuffisance respiratoire, ... la mortalité est proche de 5 %.

Radio-chimiothérapie :

Devenu le traitement des cancers non résécables ou avec une contre-indication chirurgicale. Elle associe une radiothérapie de 50 Gy avec une chimiothérapie à base de Cisplatine et de 5-FU.

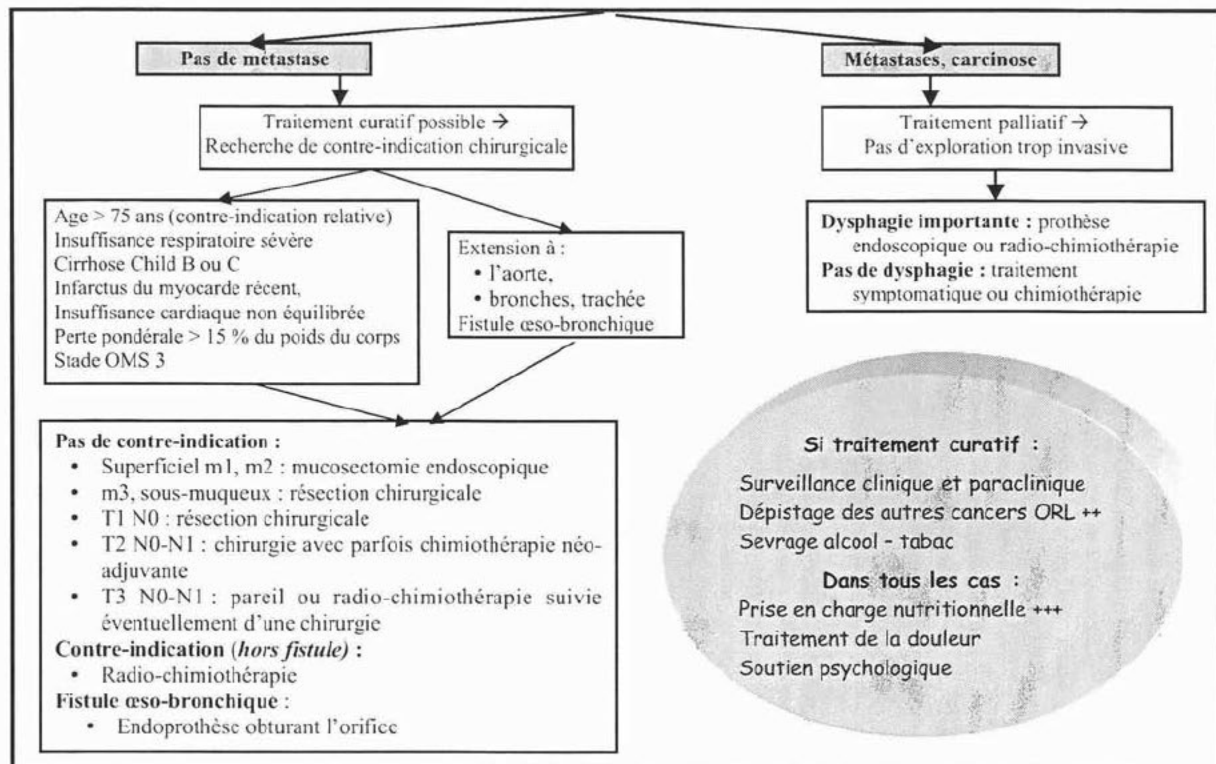
Elle commence à être utilisée en néo-adjuvant des cancers opérables ou comme traitement seul des cancers opérables.

Traitement palliatif et soins de confort :

Il a une importance fondamentale pour ces cancers non opérables dans 50 % des cas. En premier lieu la nutrition entérale (+++) ou parentérale

- Traitement de la douleur, soins de bouches, traitement d'une mucite
- Sialorrhée : scopolamine, limitation des apports liquidiens
- Hoquet : benzodiazépine, nifédipine, neuroleptiques,
- Traitement des complications infectieuses, ...

TUMEURS DE L'ŒSOPHAGE : TRAITEMENT



N° 153 - TUMEURS DE L'OVAIRE : tumeurs bénignes

Epidémiologie - Généralités:

Lésions fréquentes, présentes chez une femme d'âge jeune voire mûr (dépend de l'histologie.)

Anatomopathologie :

Il en existe une grande variété++, les principales formes sont :

- **Kystes** folliculaire ou lutéinique (évolution aberrante d'un follicule ou d'un corps jaune
- **Cystadénome**, séreux ou mucineux (selon le liquide qu'il contient)
- **Kyste dermoïde** (contient des poils, des dents ou d'autres tissus divers)
- **Tumeur endométrïosique** bénigne = endométriose ovarienne.

Circonstances de découverte :

→ **Fortuite** le plus souvent à l'occasion d'un examen clinique ou d'une imagerie gynécologiques

→ **Signes d'appel** peu spécifiques :

- Douleurs pelviennes subaiguës ou chroniques, d'intensité modérée le plus souvent ;
- Simple gêne ou pesanteur pelvienne
- Sub-torsion : l'interrogatoire retrouve des épisodes à répétition de douleur pelvienne ± latéralisée de survenue brutale, de durée brève et régressant spontanément rapidement (avec sensation de pelvis « endolori ») → confirmation rapide et traitement sinon :

→ **Complication** révélatrice :

- Torsion d'annexe si tumeur est volumineuse : douleur intense ± défense pelvienne allant jusqu'à l'infarcissement tubo-ovarien sans traitement chirurgical rapide
- Rarement rupture tumorale+/-hémorragique

Diagnostic positif :

- **Interrogatoire** : début des signes, évolution au cours des règles, date des dernières règles +++, métrorragies, épisodes évoquant une subtorsion, état général, ATCD familiaux ....
- **Examen clinique** :
  - Inspection : voussure, asymétrie abdominale, si lésion volumineuse.
  - Palpation : douleur provoquée, masse(s)
  - Examen au spéculum : normal, en dehors d'une autre pathologie ; Faire un frottis s'il n'y en a pas de récent +++
  - Toucher vaginal (combiné avec la palpation abdomino-pelvienne) : masse latéralisée, apprécie sa mobilité, son indépendance vis-à-vis de l'utérus (→ éliminer un myome utérin)

TUMEURS BENIGNES DE L'OVAIRE

Examen Paraclinique :

- **β-HCG ++++** : quasi-systématique et toujours en cas de signes pouvant évoquer une grossesse (douleurs d'allure aiguë, métrorragies...)
- **Echographie abdomino-pelvienne** par voie sus pubienne (vessie pleine) et endo-vaginale (vessie vide) + doppler = **examen-clé+++** :
  - **Evalue** : nombre de lésions ovariennes, taille, caractère uni- ou bilatéral, échogénicité, paroi, vascularisation...
  - Recherche une **complication** : destruction de l'ovaire, épanchement intra-péritonéal...
  - Eliminer un **autre diagnostic** possible : grossesse, myome...
  - Examine les trompes (rarement visibles) et l'utérus

  La tumeur bénigne type sera unique, de petite taille, unilatérale, anéchogène ou peu échogène, à paroi fine sans cloison ni végétation endo- ou exo-lésionnelle, sans vascularisation aberrante ; le péritoine est sec.
- **Ca-125** : quasi-systématique, marqueur s'élevant particulièrement avec les tumeurs **malignes** de l'ovaire ; mais comme presque tous les marqueurs tumoraux sa sensibilité et sa spécificité ne sont pas parfaites (élevé au cours d'affections **bénignes** de l'ovaire, d'autres cancers ou d'une ascite qu'elle qu'en soit la cause)
- **Cœlioscopie avec anatomopathologie** de la pièce a une valeur diagnostique

Diagnostic différentiel :

- dépend de la présentation clinique et échographique
- le myome sous-séreux pédiculé +++

Traitement : → résolument **chirurgical**

Toute lésion ovarienne qui ne disparaît pas **spontanément** ou après **3 mois d'un traitement œstro-progestatif** bien conduit (ce qui élimine *a priori* un kyste fonctionnel)

→ **Cœlioscopie** diagnostique et thérapeutique avec **anatomopathologie** systématique de la pièce opératoire chez une patiente toujours prévenue du risque de conversion et/ou d'ovariectomie

→ **Histologie** → certitude de bénignité

→ Prévient une hypothétique **dégénérescence**

TUMEURS MALIGNES DE L'OVAIRE

Epidémiologie - Généralités :

Fréquence intermédiaire (incidence = 12/100000 environ)
Patiente d'âge mûr ou avancé (plateau vers 65 ans)

Facteurs de risque :

- ATCD familiaux (5 % des cas) ± syndrome de Lynch 2 ou d'une mutation BRCA-1 ou-2 (prédisposant aux cancers mammaire et ovarien +++)
- Nulli/pauci-parité,
- Puberté précoce et ménopause tardive

La contraception œstro-progestative et la ligature des trompes sont des facteurs **protecteurs** (*en fait, toute ovulation laisse une cicatrice ovarienne avec un potentiel de dégénérescence → tout ce qui favorise l'ovulation favorise le cancer et inversement*)

Anatomopathologie : *Selon le tissu dont elle dérive*

- **Revètement épithélial (80% des tumeurs de l'ovaire)**:
  Cystadénocarcinome +++ (séreux ou mucineux), carcinome endométrioïde, carcinome anaplasique, tumeur de Brenner, adénocarcinome
- Germinal : séminome, choriocarcinome...
- Endocrinien : tumeur de la granulosa ou androblastome (=arrhénoblastome)
- Borderline : de malignité intermédiaire mais pouvant récidiver → surveillance

Circonstance de découverte :

→ **Fortuite** : lors d'un examen clinique ou d'une imagerie gynécologiques ou par l'anatomopathologie systématique d'une lésion que l'on croyait bénigne.

→ **Signes d'appel peu spécifiques :**

- Douleur pelvienne subaiguë ou chronique, sensation de pesanteur pelvienne
- Augmentation de volume de l'abdomen
- Troubles digestifs parfois
- Métrorragies dans les tumeurs de la granulosa (qui sont sécrétantes et à l'origine de perturbations hormonales)
- Exception du syndrome virilisant induit par les androblastomes

→ **Tumeur est découverte à un stade plus avancé**, avec tableau évocateur :

- Ascite abondante secondaire à une carcinose péritonéale
- Généralisation métastatique manifeste (foie, poumon...)
- Altération de l'état général massive

→ **Complication inaugurale :**

- Compression des organes de voisinage : occlusion intestinale (carcinose ou volumineuse tumeur), œdèmes des membres inférieurs (compression cave)
- Torsion d'annexe et/ou nécrose ± surinfection
- Hémorragie intra-tumorale ± rupture

TUMEURS MALIGNES DE L'OVAIRE

Diagnostic positif :

- **Examen clinique** :
  - Inspection : tumeur parfois évidente, augmentation du périmètre abdominal (à mesurer+++)
  - Palpation : masse(s), douleur, signe du flot
  - Spéculum : normal
  - TV (couplé à une palpation de l'abdomen) : masse latéralisée, caractère fixé évoque la malignité ; ou simple comblement d'un cul-de-sac.
  - TR : recherche de nodules de carcinose péritonéale.

- **Paraclinique** :
  - **Echographie** : même étude que pour une lésion bénigne mais :
    Le cancer est typiquement : bilatéral, volumineux (>7 cm), hétérogène (contenu mixte=solide+liquide), paroi épaisse, avec cloisons et/ou végétations endo- ou exo-lésionnelles, hypervascularisé ;
    Un épanchement intra-péritonéal est un argument supplémentaire.
  - Marqueurs tumoraux :

Marqueurs Tumoraux :	
Ca-125	Tumeurs séreuses
ACE et Ca 19-9	Tumeurs mucineuses
β-hCG et α-FP	Tumeurs germinales

Ils ont classiquement une valeur diagnostique (positif et d'extension), pronostique et pour la surveillance. (Valeur d'orientation seulement).

- **Chirurgie** = dernière étape vers un diagnostic anatomopathologique.

Diagnostic d'extension :



- **Loco-régionale** :
  - Echographie : apprécie l'ovaire controlatéral, les trompes, l'utérus, le tube digestif, l'arbre urinaire, une ascite voire la visualisation directe de nodules de carcinose
  - TDM et/ou IRM sont parfois demandés.
- **A distance** :
  - Echographie : métastases ganglionnaires, hépatiques, rénales ...
  - RXT ± scanner si doute (métastases pulmonaires rares mais un épanchement pleural est beaucoup plus courant et correspond en fait à de l'extension loco-régionale).

-La **chirurgie** fait partie du bilan d'extension.

TUMEURS MALIGNES DE L'OVAIRE

Diagnostic d'opérabilité et bilan pré-thérapeutique :

-bilan pré-opératoire adapté à l'âge de la patiente et à ses co-morbidités
-bilan pré-chimiothérapie : dépend des drogues utilisées

Diagnostic différentiel :

-les tumeurs organiques bénignes
-les métastases ovariennes : les 3 primitifs les plus fréquemment retrouvés sont le sein, l'estomac (tumeurs de Krukënberg) et l'endomètre.

Classification du cancer de l'ovaire

FIGO	Description	TNM
I	**Limité aux ovaires :**	**T1**
IA	Un ovaire, capsule intacte	T1a
IB	Deux ovaires, capsules intactes	T1b
IC	Rupture de la capsule ou cellules malignes dans l'ascite	T1c
II	**Extension au pelvis :**	**T2**
IIA	Utérus, trompes	T2a
IIB	Autres organes	T2b
IIC	Extension pelvienne et cellules malignes dans le liquide d'ascite	T2c
III	**Métastases péritonéales au-delà du pelvis, adénopathies métastatiques régionales**	**T3**
IIIA	Métastases péritonéales microscopiques	T3a
IIIB	Métastases macroscopiques < 2 cm	T3b
IIIC	Métastases macroscopiques > 2 cm et/ou adénopathies métastatiques régionales	T3c (+/-) N1
IV	**Métastases à distance autres que péritonéales**	**M1**

Evolution-pronostic :

Le cancer de l'ovaire est à extension avant tout LOCO-REGIONALE !
Les tumeurs épithéliales ont un tropisme particulier pour le péritoine (même origine embryologique).
70 % des cancers sont découverts au stade III de la FIGO

Pronostic global = 1/3 de survie à 5 ans (les extrêmes vont de 5 à 70 %)

Principaux facteurs pronostics :

- Stade FIGO
- Type histologique
- Masse tumorale initiale et après résection = fondamental +++
- Réponse à la chimiothérapie (+++)

TUMEURS MALIGNES DE L'OVAIRE : Traitement

Traitement de la maladie tumorale :

Cœlioscopie 1ère pour :
Prélèvement d'une ascite (à défaut = cytologie péritonéale)
Exploration complète : voies génitales, urinaires, tube digestif, péritoine, coupoles diaphragmatiques foie, rate, épiploon, ganglions

Stade ≤ III B : CONVERSION

1) **résection tumorale 1ère :** hysterectomie totale + annexectomie bilatérale + omentectomie + curage ganglionnaire + **résection à la demande** de toute autre tumeur techniquement enlevable + noter dans le CRO l'existence de résidus tumoraux et leur taille (très important+++)

2) **chimiothérapie adjuvante** : sels de platine et taxanes sont très souvent employé

3) classique **chirurgie de 2nd look** (laparotomie en général) ou plus moderne = **TDM abdomino-pelvien** puis chirurgie de 2nd look si pas de résidus tumoraux : sinon=nouvelle-chimiothérapie.

Stade ≥ III C :

1) chimiothérapie néo-adjuvante
2) chirugie de résection tumorale

Dans tous les cas : PENSER A : ++++

Patiente prévenue des risques de laparo-conversion, de résections étendues, de stérilité définitive...

Surveillance :
- clinique : rapprochée au début
- biologie : marqueurs tumoraux et tolérance à la chimio.
- imagerie : échographie abdominale et RXT réguliers, TDM ; savoir que les rechutes sont le plus souvent intra-péritonéales +++
- dépistage familial en cas de doute

Traitement symptomatique :
- Fondamental comme toujours : antalgiques, ...
- Penser en particulier à la ponction d'ascite évacuatrice.

N°154 - TUMEURS OSSEUSES MALIGNES

Histologie :

Lignée cellulaire	Tumeur bénigne	Tumeur Maligne
Ostéoblastique	ostéome ostéoïde, ostéoblastome, dysplasie fibreuse	ostéosarcome
Chondroblastique	chondrome, chondroblastome, exostose	chondrosarcome
Graisseuse	lipome	liposarcome
Conjonctive	fibrome	fibrosarcome
Neuro-ectoderme	neurofibrome, schwannome	sarcome d'Ewing, schwannome malin
Autre	tumeur à cellules géantes de malignité variable (grade 1=bénin à grade 4=malin)	

Quelques grands principes pour les tumeurs osseuses :

Le diagnostic différentiel avec une **infection** doit être éternellement évoqué (même localisation métaphysaire +++)

Une douleur osseuse est toujours suspecte chez l'enfant surtout si **unilatérale** (pas de diagnostic abusif de douleurs de croissance, qui sont toujours bilatérales) **ou du rachis**.

Attention aux **formes trompeuses** révélées par une **boiterie** ou une **douleur projetée**

3 situations sont possibles en pratique clinique :

- Lésion sûrement bénigne = pas d'examen complémentaire (ex : kyste essentiel)
- Lésion sûrement maligne → bilan en urgence +++ pour extension, biopsie chirurgicale avec anatomopathologique et bactériologie
- En cas de doute = BIOPSIE



TUMEURS OSSEUSES MALIGNES : OSTEOSARCOME

Epidémiologie - Facteurs de risques :

Cancer rare (100 nouveaux cas/an en France), 2/3 des cas=enfant.
Origine virale suspectée, 2 facteurs de risques ont été idéntifiés :

- ATCD de radio- et/ou de chimiothérapie (alkylants +++)
- Syndrome de Li-Fraumeni ou ATCD de rétinoblastome héréditaire

Anatomopatholgie :

Prolifération intra-osseuse d'ostéoblastes histologiquement malins (=cellules sarcomateuses)

Mode de révélation :

- Douleur +++ : intense, permanente, non calmée par le repos ni les antalgiques ± boiterie et apathie ; localisation typique = métaphyse des os longs → « près du genou et loin du coude »
- Tuméfaction découverte par le malade, ses parents ou le médecin.
- Altération de l'état général
- Etat pseudo-septique
- Rarement une fracture pathologique

Diagnostic différentiel : ostéite, ostéomyélite ++++

Diagnostic positif :

- Interrogatoire : ATCD personnels et familiaux, date de début des signes, amaigrissement..
- examen clinique : cherche une tuméfaction et apprécie son extension, compression vasculo-nerveuse, signes de dissémination, état général (poids++)...
- Imagerie : radiographie standard :
  - ⇒ Lésion **métaphysaire**, souvent volumineuse
  - ⇒ Limites floues
  - ⇒ Ostéolyse ± ostéocondensation (tumeur **hétérogène**++)
  - ⇒ Rupture de corticale
  - ⇒ Réaction périostée
  - ⇒ **Envahissement des parties molles**, image en feu d'herbe, triangle de Codman → opacité entre l'os cortical et le périoste soulevé.

A ce stade, la malignité est hautement probable et le diagnostic de présomption pose l'indication d'une prise en charge par une **équipe spécialisée** et **multidisciplinaire** pour réalisation d'un bilan d'extension.

TUMEURS OSSEUSES MALIGNES : OSTEOSARCOME

Bilan d'extension :

Réalisé **RAPIDEMENT** (quasi en en urgence) et **AVANT LA BIOPSIE** (elle modifie les images par la réaction inflammatoire). On demande donc :

- Scintigraphie osseuse corps entier répond à 2 questions essentielles :
  - La lésion est-elle normo- ou hyperfixante ?
  - Existe-t-il d'autres foyers de fixation ?
- Extension loco-régionale : IRM
- Extension à distance (les métastases sont essentiellement +++ pulmonaires) : RXT et TDM thoracique, échographie abdominale.
- **Biopsie osseuse** :
  - Apres ce bilan, en centre spécialisé
  - Par le chirurgien qui opérera ensuite le malade
  - Prélèvement bactériologique systématique (+++)
  - Envoi en anatomopathologie (diagnostic histologique facile, ne pas oublier de demander un examen cytogénétique et de biologie moléculaire)

Diagnostics différentiels :

- L'infection +++++ : ostéite, ostéomyélite chronique...
- Autres tumeurs malignes primitives (sarcome d'Ewing+++)
- Métastases osseuses (exceptionnelles chez l'enfant en dehors de celles d'un neuroblastome)

Traitement :

Chimiothérapie néoadjuvante : réduction de volume tumoral et stérilisation des micro-métastases ; durée :~ 3mois.



Chirurgie d'exerèse : conservatrice++++, avec anatomopathologie de la (ou des) lésion(s) qui apprécie la réponse tumorale à la chimio initiale (selon qu'il existe plus ou moins de 5% de cellules tumorales vivantes)



Chimiothérapie adjuvante avec des drogues identiques ou non aux 1ères, selon que le sujet a été considéré ou non comme bon répondeur.

PAS DE RADIOTHERAPIE !

Pronostic :

- 60 % de survie à 5 ans
- facteurs pronostiques : anatomopathologie, existence de métastases, réponse à la chimiothérapie, qualité de la résection (R0, R1 ou R2)

TUMEURS OSSEUSES MALIGNES : SARCOME EWING

Epidémiologie :

- Typiquement un sujet de race blanche entre 5 et 30 ans

Anatomopathologie :

- Tumeur maligne, osseuse ou non, à petites cellules rondes, classée dans les PNET (*primitive neuro-ectodermal tumor*) : translocation t(11 ;22) +++ caractéristique.
- Le diagnostic est plus difficile, la discussion avec un CPC ou un neuroblastome (selon le terrain) peut poser problème :
  - Les cellules du sarcome d'Ewing contiennent des inclusions PAS + et sont positives pour la vimentine (marqueur du tissu conjonctif) en immuno-histochimie ;
  - Ne pas oublier l'examen cyto-génétique t(11 ;22)(q24 ;q12) +++ et la biologie moléculaire → gêne EWS-FL11

Mode de révélation :

Même symptômes que l'ostéosarcome en insistant sur la douleur (+++) qui est souvent le seul symptôme.

Diagnostic positif :

Interrogatoire et examen clinique idem que l'ostéosarcome.
Radio standard de la lésion (très similaire à celle de l'ostéosarcome):

- Lésion **métaphysaire**
- Limites floues
- Ostéolyse ++ (l'os est dit « vermoulu »), avec aspect classique « en bulbe d'oignon »
- Corticale amincie
- Réaction périostée
- **Envahissement des parties molles**, image en feu d'herbe, triangle de Codman.

Le raisonnement est ensuite le même que pour un ostéosarcome (même bilan d'extension rapide et biopsie osseuse ensuite, selon les mêmes principes).

Diagnostics différentiels : (Cf. ostéosarcome)

Traitement :

- Idem, sauf que les drogues employées ne sont pas forcément les mêmes
- Tumeur radiosensible (mais le risque de cancer secondaire doit limiter au maximum l'utilisation de la radiothérapie)

Pronostic :

- Mêmes facteurs pronostiques que l'ostéosarcome
- 65 % de survie à 5 ans, avec le plus souvent un membre conservé.

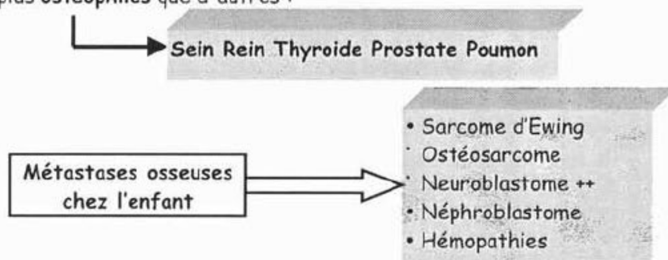
TUMEURS OSSEUSES MALIGNES : METASTASE OSSEUSE

Epidémiologie - généralités :

- Leur fréquence augmente avec le vieillissement de la population et l'incidence croissante des cancers.
- Dans plus **50 %** des cas, elles sont **inaugurales de la maladie tumorale**.
- Comme dans tout cancer métastatique → le plus souvent synonymes d'incurabilité → le **traitement symptomatique** est primordial.

Etiologies :

Presque tous les cancers solides peuvent en être à l'origine, néanmoins, certains sont plus **ostéophiles** que d'autres :



Modes de révélation :

Signes en rapport avec la lésion :

- Douleurs osseuses +++ : (intenses, d'horaire inflammatoire, non calmées par le repos et les antalgiques)
- Douleurs neurologiques (très hautement évocatrices de malignité)
- Déformation / Tuméfaction
- Fracture pathologique → survenant spontanément ou pour un traumatisme minime.

Autre :

Complications :

- Hypercalcémie : signes digestifs, neuro, déshydratation...) → ECG +
- Compression médullaire
- Syndrome de la queue de cheval
- Névralgie, atteinte radiculaire

Tumeur primitive :

- signes en rapport avec la maladie tumorale initiale = AEG +++
- Syndrome inflammatoire

Surveillance d'un cancer

Dépistage, bilan d'extension

TUMEURS OSSEUSES MALIGNES : METASTASE OSSEUSE

Diagnostic positif :

Interrogatoire :

Age (+++), ATCD personnels ou familiaux de néoplasie, notion de FDR de cancer (tabac, alcool, irradiation, profession exposée, maladie génétique…), AEG récente, date de début des signes, sémiologie précise …

Examen clinique :

Examen rhumatologique complet, appréciation de l'état général (poids+++)
Recherche de **complications** potentielles (examen **neurologique** +++), signes **d'hypercalcémie** → ECG
Examen général des différents appareils en quête de point d'appel vers un primitif.

Imagerie:

Clichés de radiologie standard des zones **cliniquement suspectes** **et** **fréquemment atteintes** (dans l'ordre décroissant = rachis surtout lombaire, fémur, cage thoracique bassin, crâne) :

Métastase lytique :

Clarté osseuse aux limites plus ou moins nettes avec effacement des corticales, pas de réaction périostée *(qui se retrouve surtout en cas de tumeur primitive)*
Les os longs prennent un aspect d'os vermoulu
Les vertèbres sont transparentes avec une perte des contours osseux, voire lyse d'un pédicule mais le disque intervertébral est respecté.

Complications : fractures spontanées, tassements vertébraux

Métastase condensante :

- Aspect de densification osseuse aux contours flous plus ou moins confluents
- Pas d'épaississement cortical, pas d'hypertrophie osseuse, pas d'aspect fibrillaire des travées (*Différence avec le Paget*)
- La condensation donne un aspect en tache de bougie sur les os longs ou de vertèbre ivoire

Penser au cancer de prostate

Tassements vertébraux :

- Tassement au dessus de T7,
- Vertèbre borgne,
- Recul du mur postérieur,
- Effacement de la corticale postérieure
- Tassement unique et latéralisé (l'ostéoporose provoque plutôt des tassements multiples et symétriques)

La présence d'air dans le disque est banale, l'air dans le corps vertébral oriente plutôt vers une ostéoporose



Scintigraphie osseuse corps entier:

=>hypo- ou surtout hyperfixations des zones malades

=>les atteintes multiples sont là encore en faveur du caractère néoplasique des lésions

=>examen sensible mais peu spécifique:une hyperfixation pouvant être d'origine traumatique, dégénérative (=cause rhumatologique pure)...cependant une hyperfixation très intense reste très suspecte.

L'examen le plus sensible = IRM séquences T1 et T2 + séquences STIR.

	T1	T2
Ostéocondensante	Hyposignal très net	Hyposignal contenant un hypersignal
Ostéolytique	Hyposignal à limite nette	Hypersignal dans la même zone.



Le TDM est utile pour le bilan osseux.

Biologie:

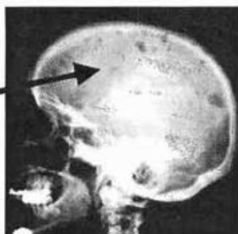
- NFS-plaquettes, CRP, EPP (syndrome inflammatoire et éliminer un myélome.)
- Bilan phospho-calcique **complet** : retrouve typiquement une hypercalcémie, associée à une élévation des marqueurs ostéoblastiques et ostéoclastiques; normal=n'élimine pas le diagnostic →ECG ++ (pour la dyscalcémie)
- Marqueurs tumoraux à valeurs d'orientation (PSA+++)

Anatomopathologie :

Par biopsie osseuse si le primitif n'est pas connu ni retrouvé → seul moyen de certitude diagnostique.

Le diagnostic étiologique est orienté en fonction du contexte si possible et de l'expérience du clinicien ; à défaut d'indice, il faut commencer par rechercher les cancers les plus fréquemment en cause → Sein, rein, thyroïde, prostate, poumon

TUMEURS OSSEUSES MALIGNES : METASTASE OSSEUSE



Diagnostic différentiel:

Il dépend de la présentation initiale ; on évoquera :

- Tumeur bénigne osseuse
- Tumeur maligne osseuse **primitive**
- Hémopathies malignes (myélome+++)
- Maladie de Paget
- En cas de tassement vertébral→ une spondylodiscite infectieuse

Evolution-pronostic:

L'évolution est généralement comme tout cancer métastatique → défavorable ; néanmoins la survie prolongée est possible comme dans les cancers de prostate.

Complications :

- Neurologiques (compressions médullaires)
- Fractures spontanées,
- Hypercalcémie,
- Survenue d'autres métastases,
- Iatrogènes et bien sûr le décès du patient.

Traitement:

Repos, immobilisation en cas de fracture ou de tassement vertébral.

Etiologique si possible = chimiothérapie, hormonothérapie...

Chirurgie :

- En cas de métastases unique : métastasectomie carcinologique
- Décompression chirurgicale en urgence
- Ostéosynthèse d'une fracture, prévention de la fracture

Antalgique:

- Médicamenteuse = morphiniques, corticoïdes, anti-comitiaux en cas de douleur neurologique...
- Radiothérapie locale en flash
- Biphosphonates

Traitement de la dyscalcémie+++

Surveillance

N°155 - TUMEUR DU PANCREAS

Epidémiologie :

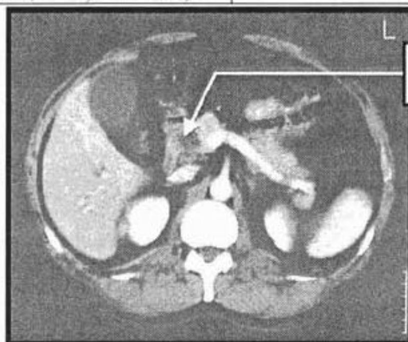
Il représente environ 10 % des cancers digestifs. 3000 nouveaux cas par an en France.

Facteurs de risques :

- Pancréatite chronique : augmente le risque par 4
- Tabac : seul facteur environnemental mis en évidence.
- ATCD familiaux : il existe même des formes familiales.

Anatomopathologie :

Tumeurs du pancréas exocrine			Tumeurs du pancréas endocrine
Tumeurs épithéliales		**Pseudo-tumeur**	
Bénignes	**Malignes**		
Cystadénomes : séreux ou mucineux Tumeur intra-canalaire papillaire mucineuse Tératome	Carcinome in situ **Adénocarcinome** +++ *(ductulaire, mucineux, à cellules en bague à chaton)* Carcinome *(anaplasique, canalaire)* Cystadénocarcinome (*séreux, mucineux, intra-canalaire papillaire mucineux, acineux, mixte)* Pancréatoblastome Autres : Fibrosarcome Léiomyosarcome Lymphome Métastases (cancer du rein, sein, colon, mélanome)	Pancréatite chronique Remaniement inflammatoire Kystes : • Pseudokyste, parasitaire, congénital, péri-ampullaire, endométrial… Canalaire : • métaplasie épidermoïde, hyperplasie des cellules mucipares, hyperplasie canalaire papillaire ou adénomatoïde Pancréas aberrant Rate accessoire Hamartome Pseudo-tumeur inflammatoir Hyperplasie lymphoïde inflammatoire	Insulinome Glucagonome Somatostatinome Gastrinome Vipome Tumeur carcinoïde



Cancer de la tête du pancréas

CANCER DU PANCREAS

Diagnostic positif du cancer du pancréas :

Localisation	Symptômes
Tête du pancréas (70 %)	Un ictère cholestatique est présent dans 80 % des cas (avec quelques fois un prurit ou une angiocholite), la palpation peut retrouver une grosse vésicule Douleur épigastrique, irradiant en arrière (Sa persistance la nuit et son intensité évoquent un envahissement du plexus cœliaque) Au long cours une diarrhée par malabsorption.
Corps (10 %) Queue (10 %)	Pas d'ictère, la douleur épigastrique domine, transfixiante, par crise (surtout pour le corps) Palpation d'une masse épigastrique (corps) ou de l'hypochondre gauche (queue)
Symptômes communs	L'altération de l'état général est fréquente et notamment l'amaigrissement On peut voir également un diabète, un ganglion de Troisier, une ascite par carcinose péritonéale. Complications : apparition rapide d'un diabète, fièvre au long cours, thrombose veineuse, ...

Diagnostic positif :

Biologie :

- Syndrome inflammatoire (VS, CRP), Marqueurs (difficulté d'interprétation en cas de cholestase) : Ca 19-9, ACE et Ca 125.
- Dans les formes ictériques : cholestase, baisse du TP se normalisent après injection IV lente de vitamine K (test de Kohler).

Imagerie :

- Echographie abdominale : tumeur pancréatique (> 2 cm), hypoéchogène, déformant le pancréas, dilatation du Wirsung en amont de la tumeur. Si cancer de la tête → dilatation des voies biliaires intra et extra-hépatiques et grosse vésicule alithiasique
- TDM avec et sans injection lésion : lésion spontanément isodense, non rehaussée après injection
- Echoendoscopie (sensibilité 90 %) transgastrique ----> corps + queue, transduodénale ----> tête. Elle permet de détecter les petites tumeurs (1 cm) et fait le bilan de l'extension locorégionale
- Wirsungo-IRM : en cours d'évaluation mais très sensible.

CANCER DU PANCREAS

Bilan d'extension et d'opérabilité :

Extension régionale et à distance :

- Echo-endoscopie +++ : rapport avec les vaisseaux mésentériques supérieurs, la veine porte et le tronc cœliaque.
- TDM thoraco-abdominal : métastase, aires ganglionnaires
- RXT, échographie abdominale : métastases

Opérabilité :

- Etat général : score OMS, Karnofsky
- Bilan nutritionnel : albumine, pré-albumine, BMI, ...
- Etat respiratoire : EFR, gaz du sang
- Etat cardio-vasculaire : ECG, échographie cardiaque
- Supplémentation en vitamine K avant la chirurgie ++++

Classification des cancers du pancréas :

T : Tumeur

T1 : tumeur limitée au pancréas :

T1a : <2 cm dans sa plus grande dimension

T2b : >2cm dans sa plus grande dimension

T2 : tumeur étendue à : duodénum, canal biliaire, tissu péri-pancréatique

T3 : tumeur étendue à : estomac, rate, colon, gros vaisseaux adjacents

N : Ganglions

N0 : pas de ganglions régionaux envahis

N1 : ganglions régionaux envahis

M : Métastases

M0 : pas de métastase

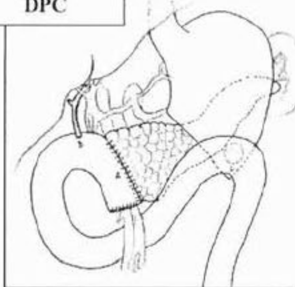
M1 : métastases ou ganglions à distance

Diagnostic différentiel :

Ampullome vatérien :

- Développé dans la lumière duodénale, c'est un adénocarcinome. Il donne le même tableau qu'un cancer de la tête du pancréas. Mais il peut saigner → méléna et surtout anémie microcytaire+++ Le diagnostic sera posé par la duodénoscopie et par l'examen des biopsies réalisées sur la tumeur. Le traitement sera ampullectomie si adénome, DPC en cas de cancer si un traitement curatif est possible sinon le traitement palliatif est identique à celui du cancer du pancréas.

CANCER DU PANCREAS : TRAITEMENT

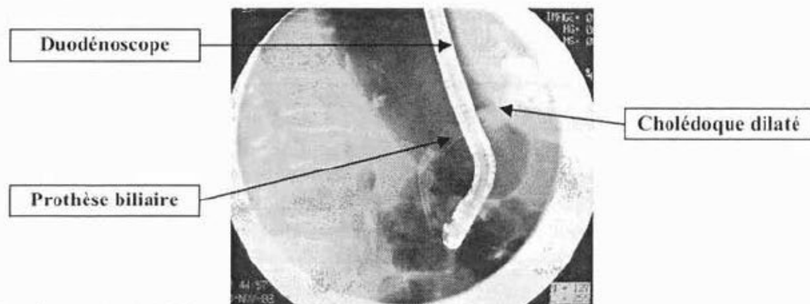


Traitement chirurgical :

- Curateur : en cas de tumeur résécable.
  - **Cancers de la tête → duodénopancréatectomie céphalique** (exérèse de la tête pancréatique, du duodénum, de la vésicule biliaire) → 3 anastomoses pancréas et le Wirsung, le cholédoque et l'estomac
  - **Cancers de la queue → splénopancréactomie gauche** (exérèse de la queue du pancréas et de la rate → pas d'anastomose.
  - Complications → fistules, hémorragies, pancréatite aiguë, troubles digestifs
- Palliatif :
  - Dérivation biliaire : traite l'ictère. Elle peut être cholédoco-duodénale ou cholédoco-jéjunale.
  - Dérivation digestive : prévient les occlusions hautes en cas d'évolution de la tumeur. On réalise une anastomose gastro-jéjunale.
  - Les deux peuvent réalisées en même temps → double dérivation.

Traitement endoscopique :

- Palliatif : prothèse biliaire qui fait régresser l'ictère, prothèse duodénale en cas d'obstruction digestive.
- Complications → obstruction de la prothèse avec angiocholite,

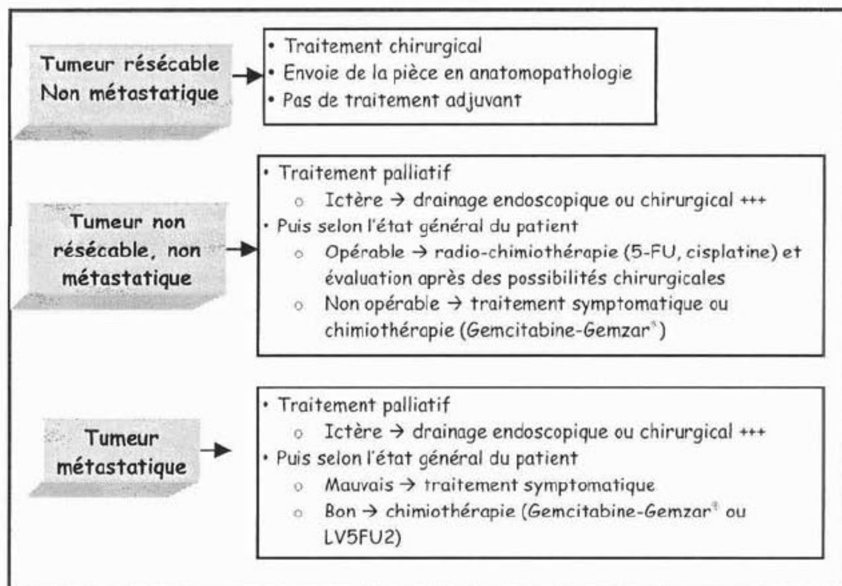


Traitement palliatif :

- Douleur : antalgiques classiques, neurolyse du plexus cœliaque par l'alcool, splanchnicectomie, radiothérapie antalgique.
- Prise en charge nutritionnelle ++++

CANCER DU PANCREAS : TRAITEMENT

Indications thérapeutiques :



N° 156 - CANCER DE PROSTATE

Epidémiologie - Généralités :

- Fréquence+++ et en augmentation constante puisque l'incidence croit avec l'âge.
- Incidence = 35/100 000 /an ;
- **Cancer le plus fréquent après 60 ans** et 2ème cause de décès par cancer (toujours chez l'homme).
- La prévalence anatomique est très supérieure à la prévalence clinique (ou même diagnostiquée)

Etiologie - Facteurs de risques :

- Facteurs héréditaires : de manière significative.
- Patients sous androgènes (prescrits pour troubles de l'érection) sont plus à risque de cancer de prostate → surveillance attentive ++
- Facteurs raciaux et alimentaires sont souvent évoqués.
- **PAS l'adénome de prostate** (mais les 2 peuvent co-exister) **NI la prostatite** (qu'elle soit aiguë ou chronique) !

Anatomopathologie :

- Cancer **multifocal** (8/10 fois), naissant le plus souvent au sein de la **zone périphérique** (7/10 fois environ = palpable au TR), plus rarement à partir de la zone transitionnelle (< 3/10 fois ; cette zone est avant tout celle de prédilection de l'hypertrophie bénigne de prostate (HBP) ; le cancer y est d'ailleurs souvent non palpable)
- **Adénocarcinome > 95 % des cas.**
- Le degré de différenciation est traduit par le **grade de Gleason**, qui va de 1 à 5 (du plus différencié au moins différencié) ; on additionne les 2 grades les plus représentés de la tumeur → **score de Gleason** :
  - score de 2, 3, 4 = bien différencié
  - score de 5, 6, 7 = moyennement différencié
  - score de 8, 9, 10 = peu ou indifférencié

Remarque : Il est donné sous la forme d'une addition dont le premier chiffre représentant le score du contingent le plus représenté. → 5+2=7 est de plus mauvais pronostic que 3+4=7.

CANCER DE PROSTATE

Mode de révélation :

Le plus souvent → **élévation des PSA** chez un patient avec un TR normal.
Sinon : palpation d'un **nodule suspect au TR**,
Ou : découverte anatomopathologie sur des **copeaux de résection** d'une HBP

Stade plus avancé :

- **Douleurs périnéales ou hypogastriques** → extension loco-régionale
- Signes fonctionnels urinaires irritatifs ou surtout obstructifs (en cas d'adénome associé ou d'envahissement prostatique massif)
- **Hématurie/hémospermie** (mais une hématurie doit faire avant tout rechercher une tumeur du rein ou de la voie excrétrice)
- **Insuffisance rénale chronique** « obstructive » par néphropathie interstitielle (rare).
- Signes en rapport avec d'éventuelles **métastases surtout osseuses** → (douleurs osseuses+++, compression médullaire, hypocalcémie, ...)

Mais il faut retenir que le cancer de prostate est asymptomatique à un stade localisé !

Diagnostic positif :

Interrogatoire : notion **d'ATCD familiaux**, de symptômes évocateurs, résultats des TR et **dosages des PSA antérieurs**.

Examen clinique :
→ **TOUCHER RECTAL** : nodule dur (si souple → plutôt en faveur d'un adénome) et indolore (une prostate douloureuse est suspecte de prostatite aiguë) ; une simple asymétrie de consistance de la glande est possible et doit alerter l'attention. **Mais un TR normal n'élimine pas le diagnostic +++**

Biologique : **Dosage des PSA +++**
Le dosage des PSA a plusieurs intérêts :

- Intérêt diagnostic
- Intérêt pour la stadification : < 10 ng → localisé à la prostate, > 100 ng → 100% de cancers métastatiques, ...
- Intérêt pronostic : plus le taux est élevé, plus le pronostic est défavorable
- Intérêt pour la surveillance : il doit être < 0,05 après prostatectomie radicale, hormonothérapie ou radiothérapie → Toute élévation doit faire suspecter une rechute

CANCER DE PROSTATE : PSA (*Prostatic Spécific Antigen*)

Antigène **spécifique** de la prostate mais pas du cancer ++++

Il existe trois PSA différents :

- *PSA libre*
- *PSA lié à l'_1antichymotrusine*
- *PSA lié à l'_2-macroglobuline (qui n'est pas dosé)*

Le PSA total = PSA libre + PSA lié à _1antichymotrusine.

La demie-vie du PSA sérique est de 2-3 jours

Autres cas d'élévation des PSA :

- prostatite,
- adénome,
- la rétention aiguë d'urines,
- le sondage, et même le TR ou les autres manipulations de la glande

Taux de PSA

< 4 ng/ml

Dosage normal

Mais n'élimine en rien le diagnostic de cancer

> 10 ng/ml

Faire des biopsies prostatiques +++

> 10 ng → 80 % de cancer

> 20 ng → 90% de cancer

Entre 4 et 10 ng/ml

Cancer : 25% si TR normal et 45% des cas si TR retrouve une anomalie.

Pour aider à l'interprétation :

- Détail de la cinétique d'évolution du PSA : > 0,75 ng/ml/an en faveur du cancer
- PSA/volume de la prostate si < 0,15 → faible probabilité de cancer
- PSA libre / PSA totale < 0,15 → en faveur du cancer +++

En cas d'anormalité du TR et/ou de rapport en faveur du cancer :

Faire des biopsies prostatiques +++

Les inhibiteurs de la 5_-reductase diminuent le taux sérique de PSA → attention pour la surveillance +++

L'insuffisance rénale augmente le taux de PSA

CANCER DE PROSTATE

Le diagnostic de certitude → **biopsies prostatiques** :

- Après préparation (quinolones+lavement), contrôle de l'hémostase et de la bandelette urinaire (négative obligatoire !)
- Sous échographie endo-rectale (2 intérêts de l'échographie guider les biopsies et apprécier le volume prostatique)
- A travers la paroi rectale et avec anesthésie locale péri-prostatique.
- Biopsies systématiques (sur l'ensemble de la prostate) et dirigées, multiples+++ (au moins 3 dans chaque lobe)
- Examen anatomopathologique de tous les fragments prélevés.
- 2 complications à connaître :
  - Hémorragique (rectorragie, spermorragie, hématurie...)
  - Infectieuse (prostatite aiguë survenant 48 h après le geste)

Fait essentiel → des biopsies négatives n'éliminent pas le diagnostic

Diagnostic d'extension :

Extension loco-régionale : élément-clé = déterminer le risque **d'effraction de la capsule prostatique** (plus précoce pour les lésions périphériques ++) :

- TR : suspect dès lors que l'induration palpée est étendue aux 2 lobes de la glande.
- PSA : le risque croît avec le taux de PSA ; forte probabilité (3/4 des cas) si > 30 ng/mL, quasi-certitude si > 50 ng/mL
- Anatomopathologie : 2 paramètres essentiels = le score de Gleason et surtout le nombre de biopsies positives.
- Une IRM est réalisée pour apprécier l'envahissement capsulaire et des vésicules séminales.

Extension à distance : concerne essentiellement les ganglions de drainage (1er relais atteint = **ganglions obturateurs et sacrés**) et le **squelette** (dissémination hématogène) →ordre de fréquence décroissante (vertèbres, bassin et côtes) :

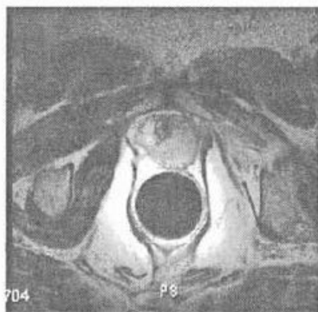
- TDM abdomino-pelvien pour les adénopathies : (faible sensibilité pour apprécier l'extension loco-régionale)
- Scintigraphie osseuse : (systématique) recherche d'hyperfixations ± complétée par des clichés de radiographies standard centrés sur les zones suspectes (métastases ostéolytiques ou plus classiquement ostéo-condensantes).
- Autres métastases viscérales : (rares) : RXT et échographie abdominale)

Toujours penser au bilan biologique → NFS (anémie fréquente), ionogramme, bilan phospho-calcique (hypercalcémie fréquente, hypocalcémie rare si métastases condensantes).

CANCER DE PROSTATE

Classification TNM des cancers de prostate :

T	Tumeur locale
T1a	Tumeur non palpable découverte histologique fortuite < 5 % tissu analysé ou réséqué
T1b	Tumeur non palpable découverte histologique fortuite > 5 % tissu analysé ou réséqué
T2a	Tumeur limitée à la moitié d'un lobe
T2b	Tumeur atteignant plus de la moitié d'un lobe
T2c	Tumeur envahissant les 2 lobes
T3a	Envahissement extracapsulaire unilatéral
T3b	Envahissement extracapsulaire bilatéral
T3c	Envahissement d'une ou deux vésicules séminales
T4	Tumeur fixée ou envahissement des organes voisins autres que les vésicules séminales
N	**Adénopathies**
N1	1 ganglion < 2 cm
N2	1 ganglion 2-5 cm ou plusieurs ganglions < 5 cm
N3	1 ganglion > 5 cm
M	**Métastases**
M1a	ganglions non régionaux
M1b	métastases osseuses
M1c	autres métastases



Evolution - Pronostic :

- Facteurs de mauvais pronostic :
  - TR suspect,
  - PSA > 10 ng/mL,
  - Score de Gleason > 8
  - Grand nombre de biopsies positives
  - Extension à distance : ganglion ou métastase osseuse.

-Pronostic en terme de survie est difficile à donner car biais lié à l'âge des patients => beaucoup décèdent d'une autre maladie :

- Stade curable = 80 % de survie à 5 ans et 70 % de survie à 10 ans (chirurgie et radiothérapie ont une efficacité quasi-comparable)
- Stade métastatique = 50 % de survie à 2 ans et 10 % de survie à 5 ans.

CANCER DE PROSTATE : traitement

T1/T2 et N0 et M0 = traitement curatif possible :

Surveillance - Traitement différé :
Surtout si espérance de vie < 10 ans
et/ou PSA stable avec Gleason < 7

Traitement Curateur :
- Prostatectomie radicale **OU**
- Radiothérapie

Prostatectomie radicale rétro-pubienne :

- Précédée d'un curage ganglionnaire ilio-obturateur bilatéral avec extemporané qui interrompt l'opération à ce stade en cas de positivité
- Ablation de la prostate, des vésicules séminales avec anastomose vésico-urétrale → anatomopathologie de la pièce. +++
- Effets indésirables : incontinence urinaire (fréquente mais le plus souvent transitoire), anéjaculation (constante), impuissance (très fréquente) et sténose de l'anastomose
- Une exérèse non carcinologique doit être suivie de radiothérapie sur l'anastomose à faibles doses

Surveillance des traitements curatifs :
- Clinique : TR, absence d'apparition de signes évoquant une récidive
- Biologique : taux de PSA (ascension→récidive)
- Une récidive tumorale locale peut-être contrôlée par radiothérapie sur l'anastomose (faible dose)

Radiothérapie externe :

- Conformationnelle +++ si possible (diminue les effets indésirables et améliore le contrôle local)
- Bonne indication si CI à une chirurgie ou volonté ++ de conserver une fonction sexuelle
- Effets indésirables :
  - en aigü →cystite et rectite radiques très fréquentes mais généralement régressives ;
  - Incontinence et impuissance sont moins fréquentes qu'après chirurgie.

La curithérapie (= brachythérapie) semble donner des résultats un peu inférieur à ceux des autres traitements mais le recul est insuffisant.

T3/T4 N0/Nx et M0 = Traitement palliatif, pas de consensus

Hormonothérapie ± prostatectomie radicale ou radiothérapie externe

M1 = Traitement palliatif, Hormonothérapie

Hormonothérapie :

La suppression androgènique a pour but de freiner la croissance tumorale. Il existe plusieurs possibilités :

Agoniste LH-RH	L'administration chronique et répétée rend l'hypophyse insensible à la LH-RH, d'où une baisse de sécrétion de LH et donc de la testostérone	Baisse libido, impuissance, bouffées de châleur, régression des organes génitaux, de la barbe, …, Gynécomastie Effet Flare-Up
Anti-androgènes	Empêchent la pénétration de la dihydrotestostérone dans les noyaux des cellules prostatiques	Troubles oculaires, pulmonaires, cardiaques, hépatotoxicité
Orchidectomie bilatérale ou pulpectomie bilatérale	Supprime la sécrétion de testostérone	Bouffée de chaleur, impuissance, baisse de la libido
Œstrogènes	Bloquent la sécrétion par l'hypophyse de LH donc de la testostérone	Accidents thromboemboliques, AVC, gynécomastie
Blocage androgénique complet	Associant les agonistes de la LH-RH et les anti-androgènes	

Effet « flare up » par stimulation hypophysaire transitoire=augmentation transitoire de la masse tumorale !donc toute castration=traitement anti-androgènique de 15 jours avant à 15 jours après, sous peine de voir survenir des complications fâcheuses (croissance de lésions vertébrales et installation d'une compression médullaire)

CANCER DE PROSTATE : traitement

La surveillance de l'efficacité du traitement hormonal est basée sur :

- Cliniquement : TR, diminution des douleurs +++
- Biologiquement : le taux des PSA +++
- Le contrôle de la re-calcification osseuse n'a pas d'intérêt si les 2 paramètres ci-dessus sont favorables

Toute ré-ascension des PSA doit faire rechercher :

- Une mauvaise observance thérapeutique (interrogatoire, dosage de la testostéronémie...)
- Echappement hormonal : survient en moyenne à 2 ans de traitement, marque un tournant évolutif (la survie excède rarement 1 à 2 ans)
    - Le Taxotere® a récemment démontré un bénéfice en terme de survie.
    - Hormonothérapie intermittente : arrêt du traitement hormonal → diminution paradoxale du taux des PSA (syndrome de suppression des anti-androgènes). On peut alors ré-introduire le traitement lorsque les PSA s'élèvent à nouveau.

Traitement symptomatique = essentiel ++++ :

- Analgésie : médicamenteuse sans se priver de l'usage de la morphine, radiothérapie « en flash » sur des lésions vertébrales hyperalgiques, biphosphonates, anti-inflammatoires...
- Décompression médullaire en cas de lésion menaçante
- Possible traitement chirurgical : résection endo-urétrale à visée désobstructive ou hémostatique
- Soutien psychologique, anti-dépresseurs...
- Prévention du risque de phlébite +++ (contre-indication aux anti-androgènes **stéroïdiens** si ATCD thrombo-embolique)

Conférence de consensus de Janvier 2001 précise : que le patient doit être « intégré dans la décision thérapeutique après information »

RMO : En cas de tumeur T1a => traitement curatif si âge < 65 ans, tumeur peu différenciée et évolutive (ascension des PSA)

N° 157 - CANCER BRONCHO-PULMONAIRE PRIMITIF

Epidémiologie-généralités:

26000 nouveaux cas/an en France et pratiquement autant de décès.
80 % sont des hommes, mais l'incidence des femmes est en hausse constante.
10 % de survie à 5 ans.

Etiologies :

- **Tabac 9/10 fois** (surtout pour l'épidermoïde) : durée et âge de début +++ plus importants que le nombre de paquets-années,
- Benzopyrène et nitrosamines sont des carcinogènes bien identifiés (mais il en existe plus de 2000 !)
- Professionnelles : 8 donnent droit à réparation (CHARBONA : **C**hrome, **H**ouille, **A**rsenic, **R**ayons, **B**ischlorométhyléther, **O**xyde de fer, **N**ickel, **A**miante +++). *Une consultation spécialisée à la recherche d'une cause professionnelle devrait être systématique.*
- Radiations ionisantes naturelles (radon 222) et pollution atmosphérique sont plus controversés.

Classification Anatomopathologique :

Lésion	Type
Pré-invasives	• Métaplasie malpighienne → dysplasie → carcinome in situ → cancer épidermoïde (proximal +++) • Hyperplasie adénomateuse atypique → adénocarcinome (périphérique +++)
Carcinomes épidermoïdes	4 sous-types anatomopathologiques Bourgeon endo-bronchique proximal ; au microscope, 2 éléments-clés : jonctions inter-cellulaires et production de kératine
Adénocarcinomes	4 à 5 sous-types Typiquement nodule périphérique (acinaire, papillaire, broncho-alvéolaire, carcinome solide sécrétant du mucus)
Tumeurs neuro-endocrines	Carcinoïdes typiques ou atypiques, Cancer neuro-endocrine à grandes cellules, Cancer à petites cellules (citées dans l'ordre, de la mieux différenciée à la moins différenciée
Carcinomes à grandes cellules	Diagnostic d'exclusion, plusieurs variantes

CANCER BRONCHIQUE NON A PETITES CELLULES

Modes de révélation : multiples+++,



Pneumologiques	• Apparition ou modification d'une toux et/ou d'une dyspnée, • Hémoptysie (même chez le non-fumeur) • Infection (surtout si trainante ou récidivante)
Thoraciques	• Syndrome de compression médiastinale • Douleur thoracique (ou de l'épaule+++)
Extra-thoraciques	• Altération de l'état général • Signe en rapport avec une métastase • Syndrome paranéoplasique (hippocratisme digital, hypercalcémie ++...)
Fortuitement	RXT à la médecine du travail ou prescrite pour une autre raison

Diagnostic positif : Examen clinique le plus souvent normal,

3 examens incontournables devant toute suspicion :

1) RXT (face et profil) :

En comparant les clichés antérieurs +++.

> Rarement normale, n'éliminant pas le diagnostic et ne dispensant pas des 2 autres

- Signes directs : (opacité hilaire ou périphérique, ± excavée, spiculée...), Préciser la vitesse de croissance.
- Signes indirects : (atélectasie, épanchement, lyse costale, adénopathie...). Un cancer bronchiolo-alvéolaire peut donner un bronchogramme aérien.

2) TDM thoracique (avec et sans IV, avec des coupes surrénaliennes) : diagnostic de la tumeur, localisation, extension, ganglions, métastases ...

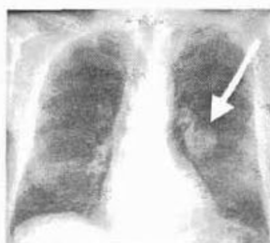
3) Fibroscopie bronchique avec biopsies systématiques :

(Eperons d'amont + carène) et dirigées (sur la tumeur).

Avec examen anatomopathologique :

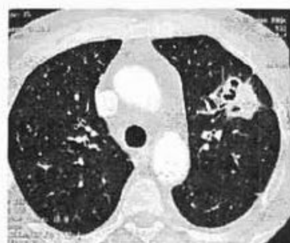
> Normale dans 50% des cas (adénocarcinome +++) → penser à faire une aspiration + cytologie les jours suivants

- Signes directs (tumeur, surtout si cancer épidermoïde)
- Signes indirects (sténose, compression, élargissement d'un éperon) ;



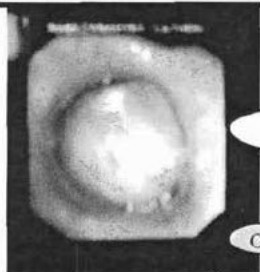


Opacité para-hilaire de 4 cm, polylobée et emphysème du champ pulmonaire droit.



Opacité ventrale du culmen, 3 cm, spiculée, partiellement excavée

Fibroscopie : tumeur endobronchique



Après ces 3 examens paracliniques :

Diagnostic histologique certain ?

- OUI → Poursuivre le bilan d'extension
- NON → Patient opérable ?
  - **OUI :** Refaire une fibroscopie. Et si négative : Chirurgie diagnostique et thérapeutique par (vidéoscopie ± convertie) pour exérèse et anapath
  - **NON :** Tenter d'obtenir une histologie :
    - Cytoponction transpariétale sous TDM.
    - Médiastinoscopie
    - Biopsie de métastase

Loco-régional → Clinique + RXT + TDM + fibroscopie

Pleural → Cytoponction, biopsie à l'aveugle ou sous thoracoscopie
On ne tient pas compte d'un épanchement vu seulement au TDM
Plèvre pariétale : douleur +++ qui signe le plus souvent l'atteinte

Ganglionnaire → TDM ++ (suspect si > 1 cm)
Médiastinoscopie si stade N3 au TDM car contre-indication
PET-scan

Métastases → TDM abdominal avec et sans IV, échographie abdominale,
TDM cérébrale, ± selon point d'appel
Pet-Scan (non systématique)

Biologie → Bilan Standard, avec notamment Calcémie (syndrome paranéoplasique, lyse osseuse)
Pas de marqueurs tumoraux

CANCER BRONCHIQUE NON A PETITES CELLULES

TNM des cancers épidermoïdes et les ADK bronchiques :

T : Tumeur

T0 : pas de tumeur

T1 : tumeur de moins de 3 cm entourée de poumon ou de plèvre viscérale sans envahissement au delà de la bronche lobaire

T2 : Tumeur de plus de 3 cm et/ou envahissement de la plèvre viscérale et/ou atélectasie atteignant la région hilaire. En fibroscopie, la tumeur est située à plus de 2 cm de la carène. En cas d'atélectasie associée, elle ne doit pas affecter l'ensemble du poumon.

T3 : tumeur envahissant la paroi thoracique, le diaphragme, la plèvre médiastinale, le péricarde sans atteindre les éléments et/ou tumeur à moins de 2 cm de la carène.

T4 : tumeur envahissant le médiastin, le cœur, les gros vaisseaux, la trachée, l'œsophage, les corps vertébraux, la carène et/ou épanchement pleural malin

N : Ganglions

N0 : pas d'atteinte ganglionnaire

N1 : ganglions péribronchiques et/ou hilaires homolatéraux

N2 : ganglions médiastinaux homolatéraux et/ou ganglions sous-carénaires

N3 : ganglions médiastinaux controlatéraux et/ou ganglions sus-claviculaires homo- et controlatéraux.

M : Métastases

M0 : pas de métastase décelable

M1 : présence de métastases

Stade	Classification TNM
I A	T1 N0 M0
I B	T2 N0 M0
II A	T1 N1 M0
II B	T2 N1 M0 / T3 N0 M0
III A	T3 N1 M0 / T1 à T3 N2 M0
IIIB	Tx N3 M0 / T4 Nx M0
IV	Tx Nx M1

CANCER BRONCHIQUE NON A PETITES CELLULES

Diagnostic d'opérabilité (ou bilan pré-thérapeutique) :

- Etat général : poids, score OMS, Indice de Karnofsky...
- Etat respiratoire : EFR avec GDS, ± à répéter, ± sous broncho-dilatateurs voire courte corticothérapie. Le **VEMS prévisible** post-opératoire doit être **> 30 % de la théorique**. Une **hypercapnie chronique** est également une contre-indication. En cas de doute sur la cause d'un VEMS bas (tumeur ou BPCO sous-jacente) → double scintigraphie pulmonaire de ventilation ET de perfusion
- Autres : cardiaque (ECG ± écho-cœur, coronarographie), examen ORL +++ avec pan-endoscopie, autres au cas par cas

Complications des cancers pulmonaires :

- Loco-régionales :
  - Hémoptysie,
  - Compression médiastinale,
  - Insuffisance respiratoire aiguë (obstruction d'un gros tronc bronchique, lymphangite carcinomateuse..),
  - Invasion pleurale et/ou péricardique
- Neurologiques :
  - Evoquer une métastase,
  - Un syndrome cave supérieur (HTIC),
  - Un trouble métabolique (hyponatrémie, hypercalcémie),
  - Un syndrome paranéoplasique (Ac anti-Hu)
- Générales :
  - Métastases,
  - Troubles métaboliques (Hypercalcémies paranéoplasiques par sécrétion de PTH),
  - CIVD,
  - Ostéopathie hypertrophiante pneumique de Pierre Marie : (hippocratisme digital, arthropathies, troubles vasomoteurs des extrémités, appositions périostées péri-articulaires sur les os longs)

Traitement des cancers pulmonaires non à petites cellules :

Principes :

Chirurgie :

- Résection systématisée, carcinologique (lobectomie *si les biopsies des éperons d'aval sont saines* ou pneumonectomie) ± élargie à la demande (péricarde, paroi...)
- Curage ganglionnaire complet (diagnostic et pronostic pour le staging post-op)
- Anatomopathologie de toutes les pièces opératoires.
- La résection atypique (en "wedge") reste exceptionnelle (patient limite sur le plan respiratoire)

Radiothérapie :

- 40 à 60 Gy sur la tumeur ou le lit tumoral, les ganglions ou le médiastin

Chimiothérapie :

- Néo-adjuvante
- Formes inopérables : polychimiothérapie généralement (sels de platine, gemcitabine ...) ; améliore la survie mais surtout la qualité de vie
- La chimiothérapie adjuvante a récemment prouvée un effet bénifique sur la survie à tous les stades de la maladie (même T1N0M0)

Traitement symptomatique :

- Oxygénothérapie, antalgique, nutrition, soutien psychologique, endoprothèse bronchique...
- 100 %, Arrêt du tabac (si traitement curatif +++), maladie professionnelle

Indications :

Tumeur Résécable Stades I, II, quelques III A → En l'absence de contre-indication : résection chirurgicale, examen anatomopathologique. Si atteinte pariétale et/ou recoupes envahies : radiothérapie adjuvante.

Tumeur Non Résécable Stades IIIB et certains IIIA →
- Radiothérapie médistino-tumorale 60-65 Gy
- Polychimiothérapie (avant ou pendant la radiothérapie)
- Certains IIIA deviendront résécables et auront une chirurgie

Tumeur Métastasée : Stades IV, IIIB non irradiables →
- Polychimiothérapie si l'état général le permet
- Sinon traitement palliatif

CANCER BRONCHIQUE A PETITES CELLULES :

Epidémiologie - Généralités :

- Ils représentent environ 20 % des cancers broncho-pulmonaires
- Typiquement l'homme de la cinquantaine.
- Certaines caractéristiques le démarquent fondamentalement des CNPC, et en font un cancer complètement à part.

Anatomopathologie :

- Macroscopiquement : tumeur **"centrale"**, à développement initial "médiastino-hilaire" ; puis l'extension se fait de proche en proche le long de l'arbre bronchique, de manière centrifuge. *Une forme périphérique, nodulaire, est rarement observée.*
- Microscopiquement : tumeur neuro-endocrine → développée à partir des cellules neuro-endocrines, disposées dans tout l'épithélium bronchique de façon physiologique
- Immuno-histochimie : positivité des marqueurs neuro-endocrines (chromogranine, synaptophysine...)

On distingue : une forme classique et une variante = le carcinome à petites cellules **composite** → contingent de CPC + contingent de CPNC quel qu'il soit

Modes de révélation :

-Tout ce qui a été décrit pour les CNPC reste complètement valable.
-Mais, il faut impérativement souligner certaines particularités :

- Présentation médiastinale et/ou hilaire,
- Temps de **doublement tumoral < 2 mois** → évolutivité très rapide → tableau "bruyant" (AEG majeure et rapide, installation des signes en quelques semaines...)
- **Métastases** déjà présentes dans 2/3 des cas au diagnostic → souvent révélatrices.
- **Syndromes para-néoplasiques** +++, dont certains sont particulièrement évocateurs :
  - Syndrome de Schwartz-Bartter par SIADH avec hyponatrémie +++
  - Syndrome de Cushing
  - Syndromes neurologiques :
    - Syndrome myasthéniforme de Lambert-Eaton et la neuropathie sensitivo-ataxiante de Denny-Brown.
  - Phlébites à répétitions
  - Acanthosis nigricans"malin"

CANCER BRONCHIQUE A PETITES CELLULES :

Diagnostic positif:

Interrogatoire et examen clinique soigneux recherchent des signes en rapport avec la tumeur (syndrome de compression médiastinale +++) ou une localisation secondaire.

Douleur lombaire → métastase osseuse ou surrénalienne +++

Examens complémentaires :

- **Radiographie de thorax** : élargissement médiastinal +++
- **TDM thoracique**
- **Fibroscopie bronchique** : typiquement=sténose bronchique proximale, irrégulière, avec infiltration muqueuse ; mais tous les aspects décrits pour les CNPC restent possibles. Les biopsies seront envoyées à l'anatomopathologie.

Le diagnostic histologique est le plus souvent possible par la seule fibroscopie. (La tumeur est proximale donc les biopsies souvent contributives) ; sinon il faut l'obtenir en biopsiant le site tumoral le plus accessible (médiastinoscopie, cytoponction trans-pariétale de la tumeur, biopsie d'une métastase...)

Diagnostic d'extension :

But essentiel → distinguer si la maladie est limitée ou non au thorax, pour définir l'indication thérapeutique :

- 2 possibilités : bilan d'extension d'emblée exhaustif (attitude la plus classique) ou -plus moderne et peut-être plus raisonnable- bilan graduel (ou progressif).
- Dans tous les cas il paraît logique d'interrompre les examens dès lors qu'une localisation secondaire est prouvée (et pour cela une histologie est préférable même si non toujours réalisée en pratique)
- Le bilan dit "graduel" s'étage de la manière suivante:
  1. Examen clinique et bilan biologique de base (dont bilan phospho-calcique et LDH)
  2. Echographie abdominale et ponction-biopsie d'une lésion superficielle
  3. TDM voire IRM cérébrale, scintigraphie osseuse (les hyperfixations étant très peu spécifiques, il importe de valider toute lésion suspecte par des radios centrées sur la zone en question voire une IRM), myélogramme ± biopsie ostéo-médullaire...
- le bilan complet prévoit d'emblée la réalisation de tous ces examens.
- Le bilan biologique "standard" est toujours de mise ; les marqueurs tumoraux n'ont aucun intérêt démontré (pour mémoire, la NSE est généralement élevée dans les CPC et reliée à la masse tumorale)

CANCER BRONCHIQUE A PETITES CELLULES :

A l'issue de ce bilan → on classe alors la maladie = **Classification de Vancouver**
Elle permet de définir si la maladie est localisée au thorax ou si elle s'étend au-delà (ex : une pleurésie ou un ganglion sus-claviculaire contro-latéral à la lésion font classer une tumeur comme localisée par le "Vancouver" ce qui n'est pas le cas pour la plupart des autres classifications).

En pratique, est considérée limitée au thorax, une tumeur qui peut être incluse dans un champ **unique** de radiothérapie.

Bilan préthérapeutique : identique aux cancers non à petites cellules.

Evolution - pronostic :

- Survie spontanée = 4 à 6 semaines !
- Mais chimio- et la radio-sensibilités (en cas de mauvaise réponse initiale, il faut d'ailleurs remettre en cause le diagnostic → relecture des lames) qui permettent d'allonger la survie à 9 mois en cas de CPC diffus, 18 mois si la cancer est localisé (chimiorésistance se développe→rechute précoce)

Facteurs de bon pronostic sont :

- Stade localisé ou non de la maladie
- Sexe féminin et âge jeune.
- Bon état général.
- Taux de LDH normal

Les complications citées pour les cancers non à petites cellules restent complètement valables. Les syndromes de compression médiastinale sont assez fréquents ++

Traitement :

1) Spécifique :

⇒ Maladie limitée → poly-chimiothérapie (Etoposide + sels de platine ++) radio-sensibilisante + radiothérapie thoracique ± radiothérapie cérébrale prophylactique des métastases (surtout si réponse complète au traitement d'induction).

⇒ Maladie diffuse → poly-chimiothérapie seule (la radiothérapie pouvant être employée au cas par cas dans un but antalgique)

⇒ Quel que soit le stade de la maladie, on commence en général par 2 ou 3 cures de chimiothérapie → évaluer la réponse et décider de la poursuite du traitement (changement de drogues ? arrêt de la chimiothérapie ?..)

⇒ La chirurgie est peu employée (tumeurs très limitées et après chimiothérapie)

⇒ Il y peu de Contre-indication à la chimiothérapie, celle-ci induisant même le plus souvent une amélioration de l'état général (l'AEG étant le plus souvent due à la tumeur) et permet d'allonger la survie 9/10 fois.

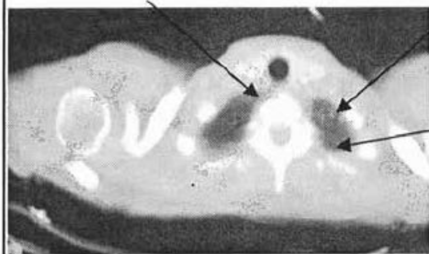
2) Symptomatique ++++

CANCER PULMONAIRE AVEC ENVAHISSEMENT DE L'APEX

- Rares (< 5 % des cancers pulmonaires)

3 types d'envahissement → Symptômes.

Antérieur (1ère cote, veine sous-clavière...) → **pas de douleur** du membre sup.



Moyen (1ère cote, troncs primaires du plexus) → **douleurs plexiques** et NON radiculaires.

Postérieur (artères sous-clavière et vertébrale, chaîne sympathique 2 dernières racines du plexus) → atteinte médullaire possible par les trous de conjugaison → **douleur radiculaire**.

Diagnostic : difficile = piège +++ (la RXT précoce est peu évocatrice et les douleurs interprétées comme scapulo-humérales).

- Présentation la plus fréquente reste la **DOULEUR** (d'abord dorsale postérieure puis irradiante vers la tête et/ou surtout le bras++).
- Les signes classiques restent valables, compression médullaire ++
- Syndrome de **Pancoast et Tobias** : (*rare car signe un stade très avancé*)
  - Tumeur de l'apex +
  - Lyse de l'arc postérieur de 1ère (± 2ème) côte +
  - Claude Bernard Horner homolatéral +
  - Névralgie type C8-D1 avec amyotrophie des muscles hypothénariens

Bilan:

1) Confirmation histologique (fibroscopie avec prélèvement souvent négative, penser à la ponction-biopsie sous TDM +++)

2) Extension loco-régionale :

OS	Radiographie, TDM, IRM
Vaisseaux	IRM ou angiographie
Neurologique	Clinique (paralysie récurrentielle), EMG, IRM
Ganglionnaire	Clinique, TDM, médiastinoscopie

Principaux facteurs pronostiques

3) Extension métastatique : classique (cf supra)

4) Pré-thérapeutique : classique (cf supra)

Traitement : toujours le traitement symptomatique

- Si possible : chirurgie souvent élargie ± radiothérapie pré- ou post-opératoire.
- Sinon radiothérapie exclusive.

Dans tous les cas → attention à la plexite radique, éternel problème diagnostic (récidive ??) et thérapeutique (anti-comitiaux, anti-dépresseurs..).

METASTASES PULMONAIRES:

Le poumon = site métastatique le + fréquent de nombreuses tumeurs

Formes cliniques :

Nodule pulmonaire	**Voie hématogène**, Volontiers asymptomatique, Localisation bilatérale, périphérique et aux bases pulmonaires (→ suit la vascularisation), limites nettes (excavation possible, notamment sous chimiothérapie), caractère angio-centré au TDM très évocateur, problème diagnostic+++ si unique → primitif ?	Fibroscopie, cytoponction transpariétale sous TDM, voire chirurgie d'emblée
Lymphangite carcinomateuse	**Voie lymphatique**, Dyspnée croissante, RXT et surtout TDM → syndrome interstitiel bilatéral prédominant aux lobes inférieurs (parfois épanchement, adénopathies...)	Fibroscopie ++ avec biopsies bonchiques et trans-bronchiques

L'adénopathie médiastinale et le bourgeon endo-bronchique ou des formes micro-emboliques sont possibles (mais beaucoup plus rare).

Le bilan clinique et paraclinique doit être complet si le primitif n'est pas connu :

- cancer épidermoïde → chercher une néoplasie ORL, œsophagienne, pulmonaire et un cancer du col chez la femme
- cancer glandulaire → chercher un cancer digestif (coloscopie et FOGD), chez la femme un cancer gynéco, chez l'homme un cancer de prostate.

Remarque : les sarcomes sont des cancers très "pneumophiles" : 10 % des carcinomes ont des métastases exclusivement pulmonaires alors que 70 % des sarcomes métastatiques ne le sont qu'au poumon.

Traitement :

Le plus souvent médical → chimiothérapie curative (neuroblastomes, tumeurs germinales..) ou surtout traitement palliatif.

Parfois une approche chirurgicale à visée curative est possible, sous conditions (primitif contrôlé, recul suffisant ...) pour les métastases des cancers rénaux, colo-rectaux, thyroïdiens et les sarcomes.

CARCINOMES BRONCHIOLO-ALVEOLAIRES

Nouvelle définition anatomopathologique :

Plus restrictive qu'avant → prolifération cellulaire tumorale, cylindrique tapissant les parois alvéolaires et RESPECTANT l'architecture pulmonaire. Donc, dans tous les cas → **NON infiltrant** et donc autre corollaire= **PAS de métastase**

Les bronchiolo-alvéolaires dits infiltrants ou métastatiques correspondent à des types de l'"ancienne définition" et ne doivent plus être considérés comme tels → on parle maintenant d'adénocarcinomes avec composante bronchiolo-alvéolaire

2 sous-types : mucineux et non mucineux.

Diagnostic différentiel microscopique :
Parfois difficile avec une métastase d'adénocarcinome (il faut comprendre que physiopathologiquement, une méta cherche très souvent à imiter l'architecture du tissu dans lequel elle s'implante ; d'où la confusion possible ici)

Diagnostic :
Typiquement la femme d'age moyen, non fumeuse (50 % des cas)
2 formes radio-cliniques :

Nodule unique	Cas le plus fréquent, Asymptomatique et examen clinique normal → découverte fortuite ++	Bon pronostic
Forme diffuse pneumonique ou multi-nodulaire	Symptômes ++ (bronchorrhée classique mais rare), crépitants, syndrome alvéolaire possible;	Mauvais pronostic

Remarque : **mucineux → forme diffuse / non mucineux→ nodule unique**

Diagnostic positif :
Dépend de la forme mais comparable (toujours les 3 examens-phares);
Noter que la fibroscopie est souvent normale d'ou l'importance de la cytologie mais surtout du LBA et des biopsies trans-bronchiques (TDM préalable++)

Diagnostic d'extension :
Propagation aérogène → d'où les localisations limitées au poumon mais parfois multiples (T4 si même lobe, M1 si autre lobe).

Traitement : classique ; rechutes souvent pulmonaires ; chimiothérapie peu efficace dans les formes diffuses

SYNDROME CAVE SUPERIEUR

Syndrome de compression médiastinale→lésion du médiastin antéro-supérieur

Etiologie : le plus souvent maligne → > 50% de cancers broncho-pulmonaire : CPC++

Mécanismes variés et souvent **intriqués** : compression, thrombose et/ou envahissement par la tumeur elle-même ou ses adénopathies ...

Clinique :

- Symptômes variables en rapport avec la localisation et le caractère complet ou non de l'obstacle...
- Signes fonctionnels : dès le stade précoce : céphalées, vertiges, malaise, acouphènes, ...
- Signes physiques, plus tardifs:
  - œdèmes dans le territoire cave supérieur, en pélerine, concernant la partie supérieure du thorax, les membres supérieurs, le visage... très classique comblement des creux sus-claviculaires
  - Circulation veineuse collatérale thoracique supérieure avec turgescence des gros troncs veineux (jugulaires).
  - Cyanose de ce même territoire
  - à l'extrême → HTIC (céphalées ++, nausées et vomissements, troubles de la conscience et de la vigilance, troubles visuels...)

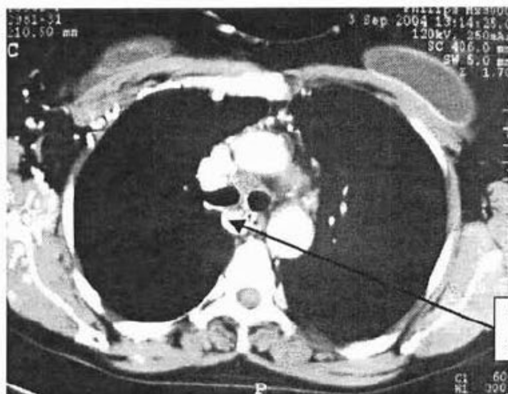
Traitement : **Dans tous les cas il s'agit d'une urgence !**

- le syndrome survient comme une complication d'un cancer connu => le traitement est essentiellement symptomatique (position demi-assise, anticoagulation, corticoïdes, oxygénothérapie) et parfois spécifique (chimiothérapie et/ou stent de la veine cave supérieur dans les cas sélectionnés)
- Le syndrome révèle la maladie => l'attitude dépend de l'histologie qu'il est impératif d'obtenir rapidement (**attention à la médiastinoscopie** très périlleuse car la circulation veineuse collatérale existe aussi à l'intérieur→ **risque d'hémorragie** massive et incontrôlable)
  - Cancer à petites cellules → chimiothérapie en urgence
  - Cancer non à petites cellules :

    → si la tumeur elle-même est responsable du syndrome cave, il s'agit d'un stade T4 qui n'est pas une contre-indication formelle à un traitement chirurgical curatif (remplacement prothétique possible de la veine cave supérieure)

SYNDROME CAVE SUPERIEUR

→ si c'est un ganglion métastatique qui est en cause, pas de traitement curatif possible, le traitement est basé sur l'association radio-chimiothérapie, en plus du traitement symptomatique bien sûr.



TDM thoracique :
Circulation veineuse collatérale en rapport avec un syndrome cave supérieur
Ps : prothèse mammaire

Veine azygos augmentée de diamètre

Notes :

MESOTHELIOME PLEURAL

Définition :

Mésothéliome pleural malin (MPM) = diagnostic complet (un mésothéliome peut être péritonéal, certains parlent encore de mésothéliome bénin pour les tumeurs fibreuses pleurales).

Généralités :

- Cancer primitif de la plèvre le plus souvent (80 %) en rapport avec l'**inhalation de particules d'amiante** (connaître une courte liste des principales professions exposées : construction navale, bâtiment ...)
- Rare mais incidence en augmentation constante, homme d'âge mûr (50 à 70 ans)

Anatomopathologie :

- Forme épithéliale : (la plus fréquente, souvent microscopiquement difficile à distinguer d'une métastase d'un adénocarcinome → intérêt de l'immuno-histochimie +++),
- Sarcomateuse (plus rare) ou mixte (de fréquence intermédiaire)

Diagnostic : difficile ++

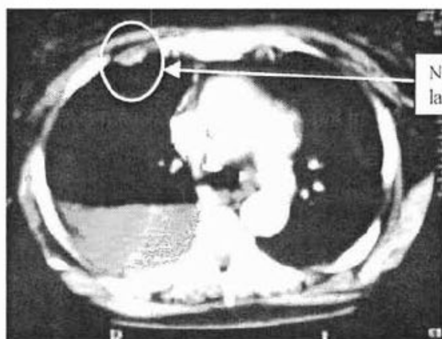
> Typiquement pleurésie exsudative chez un sujet ayant été en contact avec l'amiante (le délai est souvent très long, 35 ans en moyenne)

RXT : plèvre dite mamelonnée, festonnée + épanchement

TDM : (après évacuation de l'épanchement) :

- Nodules pleuraux
- Epanchement pleural
- Epaississement de la plèvre

Pleuroscopie +++ (= idem thoracoscopie) : diagnostique → biopsies dirigées (plus rentables que la ponction-biopsie), pronostique → étendue des lésions et thérapeutique → symphyse pleurale par talcage.



Nodule tumoral sur la plèvre antérieure

MESOTHELIOME PLEURAL

Remarque : à l'instar des plaques pleurales bénignes (qui sont situées sur la plèvre pariétale), le mésothélium naît généralement sur la plèvre pariétale ou diaphragmatique (voire médiastinale) puis atteint la plèvre viscérale

Pronostic : globalement catastrophique, retenir
a) Patient : Score OMS, *Perfomans status*, absence d'amaigrissement
b) Histologie : les formes épithéliales ou mixtes sont plus favorables
c) Le stade : classification TNM, l'envahissement de la plèvre viscérale est de mauvais pronostic.

Traitement : essentiellement palliatif :

- Evacuation de la plèvre + talcage,
- Radiothérapie sur d'éventuels orifices de ponction (pour éviter la survenue des redoutables nodules de perméation),
- Traitement symptomatique : oxygénothérapie, antalgiques ...
- Déclaration en maladie professionnelle + mise à 100 %.

Diagnostic différentiel :

Le diagnostic différentiel avec la pleurésie asbestosique bénigne peut être difficile → on retiendra en faveur de la bénignité, un délai court et le caractère bilatéral et symétrique des lésions

Tumeur Pleurale :	
Etendue ou multiple	Métastases, Cancer broncho-pulmonaire (stades T3 ou T4), mésothélium, lymphome
Localisée	Fibrome, lipome
Épaississements pseudo-tumoraux	Endométriose, splénose intra-thoracique

N° 158 - TUMEURS DU REIN

Les cancers du rein

Epidémiologie - Généralités:

Cancer rare (< 5 % de l'ensemble des cancers, 3ème tumeur urologique)
Typiquement l'homme de la soixantaine, volontiers fumeur.

Facteurs Favorisants :

- Phacomatoses → Cancers constitutionnelles :
  - Maladie de Von-Hipple-Lindau (Transmission autosomique dominante, gène situé en 3p25-26, codant pour la protéine VHL, qui régule l'angiogenèse)
  - Sclérose tubéreuse de Bourneville (Transmission autosomique dominante, deux locus ont été retrouvé : TSC1 (9q34) et TSC2 (16p13))
- Responsables de la plupart des formes dites "familiales" ;
- Dyplasie multikystique du malade dialysé,
- Tranplantation rénale (immunosuppresseurs ++)
- Tabagisme (controversé, moins impliqué que pour les tumeurs de vessie)

Anatomopathologie : → L'**ADENOCARCINOME** domine :
2 types sont à connaître :

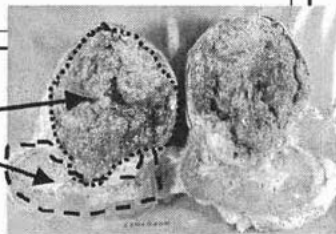
Carcinome à cellules claires

3/4 des cancers rénaux
Evolution naturelle : elle naît au sein du parenchyme rénal, à partir des cellules du **tube contourné proximal**, sans lésion pré-néoplasique connue ;
Extension : **capsule rénale** puis dissémination **veineuse** (veine rénale → veine cave inférieure, précocément atteinte en cas de lésion du rein droit) et **lymphatique** (ganglions rétropéritonéaux).
Le grade nucléaire de Fuhrman est un critère pronostic classique.

Carcinome tubulopapillaire

10% des cancers du rein
Evolution naturelle : tumeur **multifocale**, ± bilatérale, naissant au niveau du **tube contourné distal**, lésion pré-cancéreuse → **adénome papillaire**,
Fréquente : malades porteurs d'une polykystose rénale, ou d'une dysplasie multikystique acquise (les dialysés)

Les lymphomes sont souvent associés à des adénopathies satellites.



TUMEURS DU REIN :

Les cancers du rein

Modes de révélation :

Signes urologiques :

Triade (*rarement complète*) :
- Hématurie +++, typiquement totale,
- Douleur lombaire (évoque des caillots),
- Contact lombaire (= néphromégalie) ;

Classique varicocèle droite ou gauche.

Signes généraux : Altération de l'état général, fièvre ...

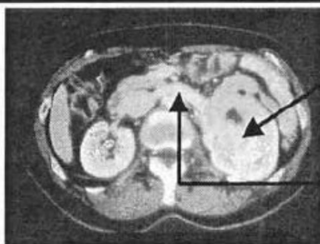
Syndromes paranéoplasiques : (*Il faut contrôler la disparition en post-opératoire*) :
- Polyglobulie : sécrétion inappropriée d'EPO.
- Anémie : inflammatoire, par sécrétion d'auto-anticorps ou de toxiques
- Hypertension : par sécrétion de rénine, par fistule artério-veineuse au sein de la tumeur, par la polyglobulie, par métastase cérébrale.
- Hypercalcémie : sécrétion de PTH_{like} par la tumeur ou une métastase, lyse osseuse métastatique
- Fièvre au long cours : libération de substances pyrogènes ou de cytokines
- Syndrome de Stauffer : hépatomégalie lisse, ferme, indolore non métastatique avec cholestase biologique, cytolyse, baisse du TP, leucopénie. La PBH retrouve des lésions d'hépatite avec des zones de nécrose. Il est de mauvais pronostic.

Souvent (50 % des cas) : **découverte fortuite** à l'imagerie → échographie ++

Diagnostic positif:

- Examen clinique : peu contributif, recherche les signes urologiques.
- Examens complémentaires :

Echographie rénale et abdominale →	Tumeur intra-parenchymateuse, vascularisée, souvent hétérogène (nécrose) + cherche un thrombus cave, des métastases hépatiques et des ganglions rétropéritonéaux
TDM abdominal avec injection →	Examen de référence++ tumeur de densité variable, souvent hétérogène, avec bonne prise de contraste + bilan d'extension loco-régional : surrénales, vaisseaux, ganglions ...



Masse développée aux dépens du rein gauche, densité tissulaire, hétérogène, globalement hypodense, mal limitée, déformant les contours du rein.
Centre hypodense nécrotique. Rein controlatéral normal.
Veine rénale gauche et veine cave inférieure libres, pas de thrombus veineux a priori.

TUMEURS DU REIN :

Les cancers du rein

Diagnostic d'extension :

- Clinique : chercher des points d'appel sur un **envahissement veineux** cave (**Varicocèle** gauche pour la veine cave, droite pour la veine rénale droite) et/ou pour une **métastase**.
- Imagerie : **Echographie** abdominale et rénale, **Uroscanner** +++ et :
  - **TDM thoracique** ++ (toujours),
  - TDM cérébral et scintigraphie osseuse si point d'appel ou détection d'autres métastases.
  - **IRM adominale** pour apprécier un éventuel envahissement veineux
  - **Artériographie** en cas de néphrectomie partielle.
- Biologie : NFS-plaquettes, VS, CRP, ionogramme + bilan phosphocalcique, **urée, créatinine**, ECBU et bilan hépatique complet.

Diagnostic d'opérabilité : bilan pré-opératoire standard, à adapter au patient.

Toute tumeur vasculaire du rein est un **cancer** jusqu'à preuve du contraire

Le **diagnostic de certitude** est histologique, dans la majorité des cas :
→ Examen de la pièce opératoire +++.

L'indication d'exérèse tumorale est posée sur la seule suspicion de cancer

Indications à une PBR : Suspicion de lymphome ou de métastase rénale.

En cas de cancer du rein : Toujours parler de **Bilatéral** et **Comparatif** (examen clinique, examens complémentaires, ...) +++

Diagnostic différentiel :

- Les tumeurs bénignes du rein.
- La pyélonéphrite xantho-granulomateuse.

TUMEURS DU REIN :

Les cancers du rein

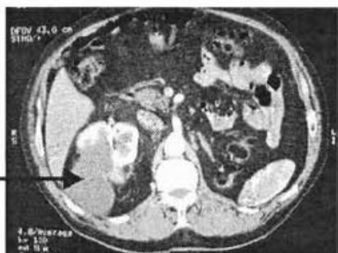
Classification TNM :

Le p signifie que le résultat correspond à l'examen anatomopathologique +++

T : *Tumeur primitive*
T_0/pT_0 : absence de tumeur primitive identifiable T_1/pT_1 : tumeur inférieure ou égale à 7 cm de grand axe, limitée au rein T_2/pT_2 : tumeur supérieure à 7 cm de grand axe, limitée au rein T_3 : tumeur étendue à la veine rénale, ou à la surrénale, ou à la graisse périrénale mais sans dépassement du fascia de Gérota T_{3a}/pT_{3a} : tumeur étendue à la surrénale ou à la graisse périrénale mais sans dépassement du fascia de Gérota T_{3b}/pT_{3b} : tumeur étendue macroscopiquement à la veine rénale ou à la veine cave sous-diaphragmatique T_{3c}/pT_{3c} : tumeur étendue macroscopiquement à la veine cave sus-diaphragmatique T_4/pT_4 : tumeur envahissant le fascia de Gerota
N : *Ganglions régionaux (hilaires, para-aortiques abdominaux et paracaves)*
N_X : envahissement ganglionnaire non évalué N_0 : absence de métastase ganglionnaire régionale N_1 : métastase ganglionnaire régionale unique N_2 : plus d'une métastase ganglionnaire régionale
M : *Métastase à distance*
M_X : métastase non évaluée M_0 : absence de métastase à distance M_1 : métastase à distance

Evolution - Pronostic :

- Très variable, fonction du stade TNM et du grade de Fuhrman.
- De 90 % ($T_1N_0M_0$) à < 10 % (T_4) de survie : **(60 % globalement)**
- Les métastases peuvent survenir très tardivement après ablation de la tumeur (plusieurs dizaines d'années) +++

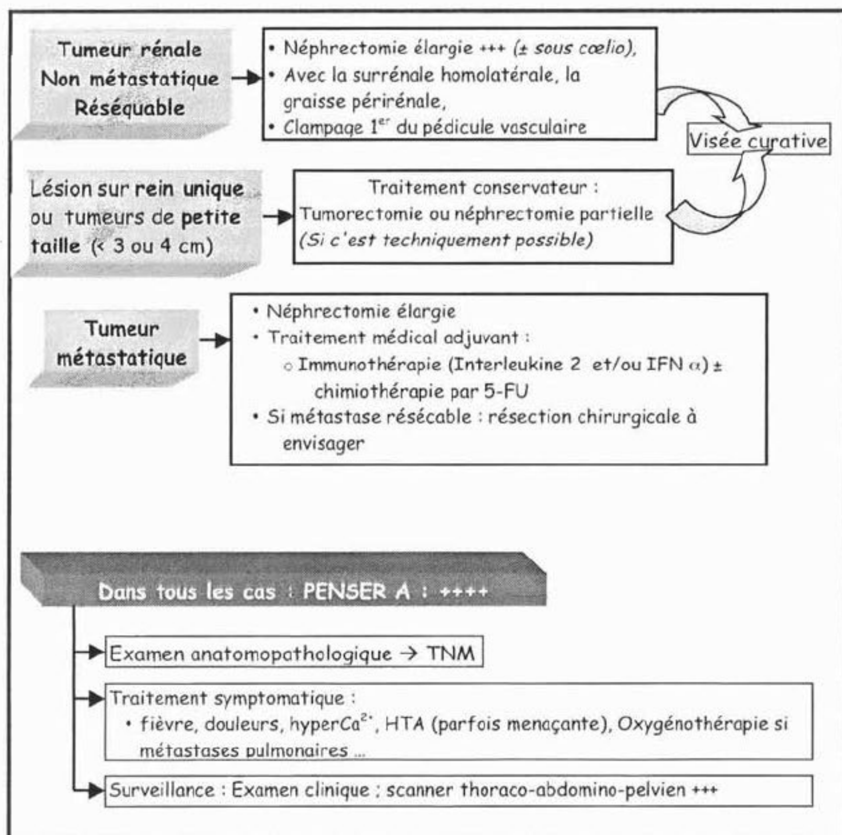


Cancer rein droit

TUMEURS DU REIN : TRAITEMENT

Les cancers du rein

Prise en charge :



TUMEURS DU REIN : TRAITEMENT

Tumeurs bénignes du rein :

Kyste +++

Très fréquent, l'incidence augmente avec l'âge.
Clinique : complètement asymptomatique (hors polykystose rénale)

Echographie : le découvre et suffit au diagnostic :

- lésion anéchogène, non vasculaire, parois fines, renforcement postérieur ...

Toute atypie → penser au cancer et pratiquer une TDM++

Uroscanner : lésion hypodense (liquidienne), aux contours réguliers...

Traitement : conservateur

Angiomyolipome

Tumeur **graisseuse** dont les caractéristiques à l'imagerie (hypodense et hyperéchogène) suffisent souvent au diagnostic



Il peut s'intégrer dans une **phacomatose** (Sclérose tubéreuse de Bourneville)
Il peut être **bilatéral**.

Traitement chirurgical :
En cas de tumeur volumineuse et/ou symptomatique

Oncocytome :

Tumeur bénigne mais faisant évoquer un cancer avant la preuve histologique
(Valeur d'une image stellaire au cœur de la lésion à l'imagerie pré-opératoire +++)

Diagnostic différentiel : le cancer du rein +++

N°159 - TUMEURS DU SEIN

Epidémiologie :

- C'est le cancer le plus fréquent → 32 % des cancers de la femme. +++
- Les hommes sont atteints environ 1 fois pour 100 femmes.
- Son incidence est en constante augmentation et il constitue la première cause de mortalité chez la femme de 50 à 69 ans. +++
- 36000 nouveaux cas par an.

Facteurs de risques :

- ATCD familiaux ou personnels de cancer du sein +++
- Génétique → forme héréditaire (4% des cancers du sein) :
    - BRCA1 (chromosome 17) → cancers de l'ovaire (45%), sein (80%)
    - BRCA2 (chromosome 13) → risque de cancer 25 %
- Cancer hormonodépendant → hyperoestrogénie :
    - Puberté précoce, obésité, ménopause tardive, nulliparité, pas d'allaitementcycles anovulatoires, THS > 10 ans.
- Niveau socio-économique élevé, pays industrialisé
- Lésions : néoplasie intre-lobulaire et hyperplasie canalaire atypique

Anatomopathologie :

Lésions bénignes → La plus fréquente : **fibroadénome** +++ au dépend des galactophores intra-lobulaires, lésions des galactophores principaux et inter-lobulaires (kyste, papillome, ectasie), autres (foyer de cytostéatonécrose, hamartome, abcès)

Lésions malignes :

In situ : (15 et 30 % des cancers du sein) → cancers n'ayant pas dépassé la membrane basale et n'infiltrant donc pas le tissu sous-conjonctif.

Canalaires (80%) : (CCIS), se développant à partir de l'épithélium des canaux galactophoriques, révélés souvent par des microcalcifications

Lobulaires (20%) : (CLIS), se développant au dépend de l'épithélium du lobule.

Cancers infiltrants :

- **carcinome canalaire infiltrant (80 %) +++**
- carcinome canalaire infiltrant + composante intracanalaire dominante (4%)
- carcinome lobulaire infiltrant (10%)
- rares : carcinome colloïde, carcinome mucineux, médullaire, tubuleux, ...

Cancers inflammatoires : secondaires à des embols lymphatiques disséminés avec une invasion multiple atteignant le derme profond. Le risque métastatique est important.

Autres tumeurs : sarcome primitif, lymphome non hodgkinien du sein, métastase mammaire

CANCER DU SEIN :

Circonstance de découverte :

- Dépistage : auto-palpation, mammographie, examen clinique systématique
- Palpation d'une tuméfaction mammaire, écoulement, maladie de paget du sein, cancers inflammatoires
- Douleur (rare), métastase, adénopathies

Diagnostic positif :

Interrogatoire : facteurs de risques, ATCD familiaux et personnels

Examen clinique :

- Statique, dynamique, des **DEUX seins**, quadrants par quadrants.
- Taille, localisation précise, consistance, adhérence aux plans profonds, rétraction cutanée éventuelle,
- Manœuvre de Tillaux : abduction contrariée du bras pour rechercher une adhérence en profondeur au muscle grand pectoral.
- Il doit être complet → aires ganglionnaires, métastases, examen gynécologique complet vu le climat d'hyperœstrogénie (frottis...)

Examens paracliniques :

Mammographie : bilatérales, face et oblique-externe. En première partie de cycle (densité moins importante des seins) → signes évocateurs de cancer :

- Opacité stellaire (centre dense avec collerette de spicules), hétérogène, mal limitée
- Halo clair péritumoral (très suspect si la taille radiologique est plus petite que la taille clinique < inflammation péri-tumorale)
- Rétraction cutanée ou épaississement en regard de la lésion
- Microcalcifications (surtout si < 0,5 mm, hétérogènes, non sphériques, en groupe, existence de plusieurs foyers), signe de Lagny : microcalcifications en amas formant un triangle pointé vers le mamelon → carcinome intra canalaire



→ PENSER à repérer les microcalcifications avec un hameçon pour la chirurgie

Les microcalcifications sont classées selon l'ACR :

De ACR 1 (mammographie normale), ACR 2 (calcification bénigne), à ACR 4 (calcification suspecte) et ACR 5 (allure maligne)

CANCER DU SEIN :

Echographie mammaire : Utile pour les femmes jeunes avec des seins denses →

- Nodule hypoéchogène, structure interne hétérogène, mal limitées
- Evagination des tissus sous-cutanés en regard de la lésion,
- Grand axe de la tumeur perpendiculaire à la peau, pas de renforcement postérieur, cône d'ombre postérieur,
- Taille plus petite que cliniquement → halo péri-tumoral

IRM en cours d'évalutation, Pas d'intérêt des marqueurs pour le diagnostic positif

Diagnostic histologique :

Obtenu par ponction, microbiopsie ou biopsie exérèse chirurgicale.

Score de Scarff Bloom Richardson → grade histo-pronostic de la tumeur :

Paramètre	1 point	2 points	3 points
Noyau	Homogène, régulier	Inégalités nucléaires modérées	Polymorphisme
Mitoses (par champs)	1 mitose ou 1 noyau hyperchromatique	2 mitoses ou 2 noyaux hyperchromatiques	3 ou plus
Différenciation	bonne	modérée	Faible ou nulle

* GRADE 1 : 3, 4,5 → tumeur différentiée
* GRADE 2 : 6,7 → tumeur moyennement différentiée
* GRADE 3 : 8,9 → tumeur indifférenciée

Il étudie également la présence de récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone, la cinétique tumorale, le rapport RE/mARN RE

Classification PEV → inflammation de la tumeur :

PEV 0	Pas de signe inflammatoire
PEV 1	Doublement du volume tumoral en moins de 6 mois
PEV 2	Inflammation en regard de la tumeur et touchant 1/3 de la peau
PEV 3	Inflammation étendue à tout le sein → mastite carcinomateuse

Bilan d'extension :

Clinique : douleur osseuse, palpation du foie, examen neurologique

Paraclinique :

- Bilan hépatique
- RXT, Echographie abdominale
- Scintigraphie osseuse
- Marqueurs tumoraux : Ca 15.3, ACE (valeur de référence pour la surveillance)

CANCER DU SEIN :

Classification TNM des cancers du sein :

T : Tumeur

Tx : détermination impossible
T0 : pas de tumeur palpable
Tis : carcinome in situ
T1 : <= 2 cm (T1a : <= 0,5 cm ; T1b : 0,5-1 cm ; T1c : 1-2 cm)
T2 : 2 - 5 cm
T3 : > 5 cm
T4 : extension directe à la paroi ou à la peau :
- T4a : extension à la paroi thoracique
- T4b : envahissement cutané (ulcération cutanée, nodules de perméation, peau d'orange)
- T4c : à la fois T4a et T4b
- T4d : carcinome inflammatoire

N : Ganglions

N0 : pas de ganglions atteints
N1 : ganglions axillaires homolatéraux suspects mais mobiles
N2 : ganglions axillaires homolatéraux fixés
N3 : ganglions mammaires internes homolatéraux

M : Métastases

M0 : absence de métastases M1 : métastases présentes ou ganglions sus-claviculaires

Formes cliniques particulières :



Cancer inflammatoire du sein → mastite carcinomateuse. Sein érythémateux, œdémateux et un aspect en peau d'orange → PEV 3. Pronostic terrible avec › 90 % de métastases à ce stade. L'anatomopathologiste retrouve des embols lymphatiques dans le derme.

Maladie de Paget du mamelon : les canaux galactophoriques du mamelon sont envahis par la tumeur. Le mamelon a un aspect eczématiforme → diagnostic par la biospie mamelonaire

Carcinome canalaire in situ (CCIS) : la prolifération tumorale se fait dans les canaux de l'arbre galactophorique. Les microcalcifications sont fréquentes. Il peut être étendu ou mulitfocal → mastectomie.

CANCER DU SEIN :

Facteurs pronostics :

- Stade TNM → envahissement ganglionnaire +++, métastases
- Taille de la tumeur, Scrore SBR, PEV
- Limites de résection envahies (mauvais)
- Présence de récepteurs hormonaux (bon pronostic)
- Age < 40 ans (mauvais)
- Grossesse (mauvais)
- Sexe masculin (T4 d'emblée)

Dépistage du cancer du sein :

Avant 49 ans → examen clinique annuel, enseignement de l'auto-palpation
À partir de 50 ans et jusqu'à 69 ans → mammographie tous les 2 ans (face et oblique externe), examen clinique annuel, auto-palpation des seins

Ne pas répéter une mammographie plus d'une fois par an.

Traitement :

Chirurgical :

L'exérèse doit être complète. Elle peut être une tumorectomie ou une mastectomie. Dans ce dernier cas, elle est suivie d'une reconstruction mammaire par prothèse.
→ pour les tumeurs TO et/ou les microcalcifications. Il faut les **repérer** en pré-opératoire (hamecon, repère cutané). En per-opératoire, faire une **radiographie** de la pièce pour vérifier que toutes les calcifications sont retirées.

Le curage ganglionnaire axillaire homolatéral est systématique en cas de tumeur infiltrante → intérêt de l'extemporanée.

Complication du curage → plaies de vaisseaux, de nerfs (grand dentelé), hématome, abcès, lymphœcèle, troubles neurologiques, algodystrophie, lymphœdème du membre supérieur.

Radiothérapie :

Adjuvante, elle prévient les récidives loco-régionales. Elle concerne le sein restant (50 Gy) et un complément sur le lit tumoral (15 Gy) en cas de tumorectomie et elle concerne la paroi thoracique en cas de mastectomie.
Si le curage est positif → irradiation sur les aires ganglionnaires sus-claviculaires et mammaire interne).

Chimiothérapie :

En cas de facteurs de mauvais pronostics et/ou d'envahissement ganglionnaire.
Le plus souvent FEC 100 (5-FU, Epirubicine, Cyclophosphamide)

CANCER DU SEIN :

Hormonothérapie :

Environ 1/3 des tumeurs du sein (adénocarcinomes) sont hormono-dépendants aux stéroïdes sexuels = œstradiol +/- progestérone.

L'hormono-dépendance est appréciée par l'examen immuno-histochimique :

- RE + (pour l'œstradiol) et/ou RP + (pour la progestérone)

On inhibe la croissance tumorale en jouant sur cette hormono-dépendance, et ce, de 2 façons possibles, souvent complémentaires :

1) Suppression de la sécrétion hormonale à la source = hormonothérapie suppressive:

- Ovariectomie chirurgicale
- Radiothérapie ovarienne
- Ovariolyse médicamenteuse par administration continue d'agoniste de la LH-RH (Enentone®) à doses supra-physiologiques (abolissant le caractère pulsatile de la sécrétion habituelle => freinage de la sécrétion hypophysaire)

Comme pour le caner de prostate, cette castration doit être précédée et suivie d'une inhibition périphérique des œstrogènes pour éviter le *flare-up*.

Une petite quantité d'œstrogènes provient de l'aromatisation périphérique des androgènes surrénaliens dans le tissu adipeux → intérêt des inhibiteurs de l'aromatase → Arimidex®

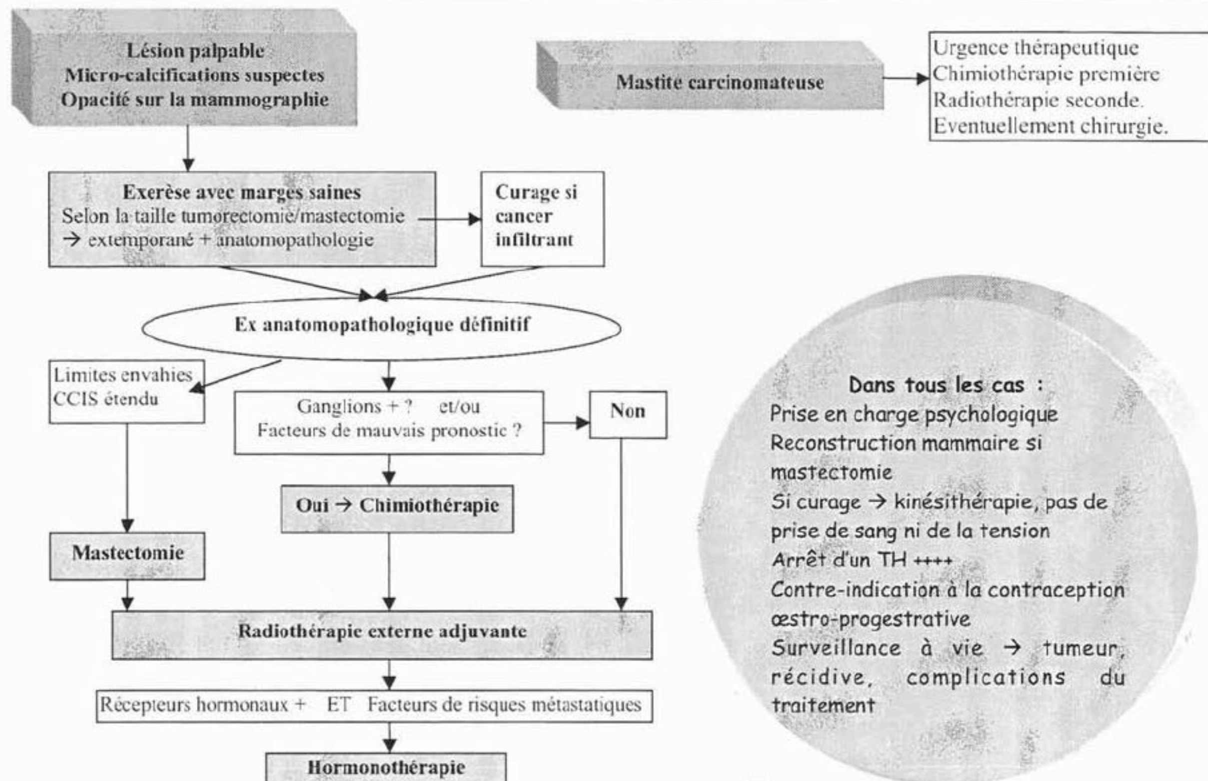
2) Inhibition de l'action périphérique des œstrogènes = hormonothérapie additive:

- Tamoxifène (Nolvadex®) : anti-œstrogène non stéroïdien
  → effets indésirables = nausées, bouffées de chaleur, leucorrhées, prise de poids thromboses et risque de cancer de l'endomètre, dont il faut prévenir les patientes mais **qui ne doivent pas remettre en cause le traitement → SURVEILLANCE** (hystéroscopie + curetage biopsique)
- Progestatifs : surtout les dérivés de la 17-OH-progestérone. (Farlutal, Mégace), utilisés en 2e intention dans les formes métastatiques
  → effets indésirables rares

En pratique, l'hormonothérapie dans le cancer du sein:

- est utilisée uniquement si la tumeur est RH + (récepteurs hormonaux positive)
- Adjuvant = Tamoxifène quotidiennement (5 ans) (protection probable contre une tumeur du sein contro-latéral et l'ostéoporose) +/- suppression ovarienne.
- Tumeurs métastatiques = Tamoxifène + inhibiteurs de l'aromatase (Arimidex®) + suppression ovarienne si la patiente n'est pas ménopausée.

L'hormonosensibilité est le principal facteur pronostic des cancers du sein métastatiques.


CANCER DU SEIN :
Lésion palpable
Micro-calcifications suspectes
Opacité sur la mammographie
Mastite carcinomateuse
Urgence thérapeutique
Chimiothérapie première
Radiothérapie seconde.
Eventuellement chirurgie.
Exerèse avec marges saines
Selon la taille tumorectomie/mastectomie
→ extemporané + anatomopathologie
Curage si cancer infiltrant
Ex anatomopathologique définitif
Limites envahies
CCIS étendu
Ganglions + ? et/ou
Facteurs de mauvais pronostic ?
Non
Oui → Chimiothérapie
Mastectomie
Radiothérapie externe adjuvante
Récepteurs hormonaux + ET Facteurs de risques métastatiques
Hormonothérapie
Dans tous les cas :
Prise en charge psychologique
Reconstruction mammaire si mastectomie
Si curage → kinésithérapie, pas de prise de sang ni de la tension
Arrêt d'un TH ++++
Contre-indication à la contraception œstro-progestrative
Surveillance à vie → tumeur, récidive, complications du traitement

N°160 - TUMEURS DU TESTICULE

Epidémiologie - Généralités:

-rare mais fréquence croissante : incidence = 3/100000 environ, < 4 % des tumeurs urologiques, < 2 % des tumeurs chez l'homme.

-Terrain : homme jeune +++ entre 15 et 50 ans avec un pic entre 20 et 35 ans.

Etiologies - Facteurs de risques :

- ATCD de testicule non descendu dans l'enfance +++ : → ectopie testiculaire OU cryptorchidie ; rarement retrouvé cependant (cicatrice +++) ; le traitement ne prévient pas la survenue du cancer mais facilite la surveillance des sujets à risque.
- ATCD de cancer du testicule = FDR de cancer controlatéral.
- Atrophie testiculaire qu'elle qu'en soit la cause.
- Séropositivité pour le VIH.

Anatomopathologie :

Tumeur Germinale (90 %)	
Tumeurs séminomateuses (40 %)	Tumeurs non séminomateuses (60 %)
Séminome	Choriocarcinome, carcinome embryonnaire, Tératome... Tumeurs mixtes très fréquentes

Tumeurs non germinales (10 %)			
Tumeurs des cordons sexuels et du stroma gonadique	Tumeurs de l'ébauche gonadique	Tumeurs des annexes et du tissu de soutien	Autres
Tumeurs à cellules : • de Leydig, • de Sertoli, • de la granulosa, • mixtes, • peu différenciées	Androblastome, Gonadoblastome	Mésothéliome, Tumeur de Brenner, Tumeur des tissus mous, Sarcome Tumeur adénomatoïde	Métastases, Tumeurs secondaires Tumeur hématopoïétique Lymphomes, Carcinoïdes Tumeurs du rete testis

Remarque : le séminome spermatocytaire : touche le sujet âgé, ne métastase pas et se traite exclusivement par orchidectomie.

TUMEURS DU TESTICULE :

Mode de révélation:

- Le plus souvent : découverte par le patient lui-même d'une lésion testiculaire suspecte et/ou d'une **augmentation de volume de la bourse** voire d'une sensation de "gêne".
- Rarement : douleur aiguë testiculaire -évoquant une torsion du cordon spermatique ou une orchite- par poussée de nécrose ou hémorragie intra-tumorale.
- Gynécomastie uni- ou bilatérale par sécrétion de β-hCG par la tumeur (devant toute gynécomastie => 1er geste = palper les testicules).
- Une métastase :
  - Ganglion rétro-péritonéal = masse + lombalgie ou douleur abdominale, ganglion sus-claviculaire, métastase pulmonaire, métastase cérébrale...
- Au cours d'un bilan de stérilité.

Diagnostic positif:

-Interrogatoire : ATCD personnels et familiaux, notion de facteur de risque, ancienneté des signes...

-Examen clinique : → **examen bilatéral et comparatif +++**

Examen des 2 testicules à la recherche d'une masse suspecte :

> Dure, indolore, opaque à la transillumination (différence avec un hydrocèle), séparée de l'épididyme par un sillon (=signe de Chevaine) qui traduit la localisation i**ntra-testiculaire**.

→ **Fait essentiel : un examen testiculaire normal n'élimine pas le diagnostic.**

-Examen général à la recherche de métastases:

- Palpation abdominale recherche une masse (adénopathie volumineuse = *bulky disease* des anglo-saxons si > 5 cm), une hépatomégalie...
- Examen soigneux de toutes les aires ganglionnaires.
- Recherche d'une gynécomastie

-Echographie testiculaire :

- Définit le siège (intra-testiculaire),
- L'aspect (tumeur "solide", hétérogène, plutôt hypoéchogène, parfois hypervascularisée et/ou micro-calcifications),
- Elimine un diagnostic différentiel, examine le testicule controlatéral++.

TUMEURS DU TESTICULE :

- Marqueurs tumoraux :
  - α-FP, β-HCG et LDH sont surtout élevés en cas de tumeurs germinales non séminomateuses +++ :

	β-hCG	α-FP
Séminome pur	+ < 500	-
Carcinome embryonnaire	++ < 500	++
Choriocarcinome	++++ > 500	-
Tumeur du sac vitellin	-	+++
Tératome	-	+/-

- Le diagnostic final : est comme toujours histologique, et apporté par **l'examen anatomopathologie de la pièce d'orchidectomie.** ++++

Diagnostic d'extension:

1) Extension locale : rare (car la tumeur franchit difficilement l'albuginée) :

- appréciée par la clinique, l'échographie et surtout par l'anatomopathologie ++++ (localisation intra ou extra-testiculaire, atteinte du cordon, présence d'embols tumoraux...)

2) Extension régionale :

- lymphatique :
  - 1er relais = lombo-aortique (homo-puis controlatéraux)
  - 2e relais=médiastin+sus-claviculaire gauche
- Examen clinique + TDM thoraco-abdo-pelvien avec PDC IV et opacification digestive haute et basse.
- Faux positifs (adénopathie inflammatoire réactionnelle), faux négatifs (20 % des cas) au TDM→le diagnostic de certitude est histologique ++
- L'atteinte des ganglions inguinaux est exceptionnelle (envahissement du scrotum spontané ou induit par une chirurgie par voie scrotale)

3) Extension à distance:

- Dissémination surtout lymphatique → par ordre de fréquence décroissante PHEO : Pulmonaire, Hépatique, Encéphalique, Osseuse
- Echographie hépatique ± selon les points d'appel (TDM cérébral, scintigraphie osseuse...)

4) Marqueurs tumoraux systématiques : c'est le seul cancer où les marqueurs appartiennent à la classification TNM => importance ++++

TUMEURS DU TESTICULE :

Classification TNM des cancers du testicule :

pT - Tumeur primitive → Toujours après examen anatomopathologique +++

pTx : non évaluable (en l'absence d'orchidectomie, pTx est utilisé).

pT0 : pas de tumeur primitive évidente (par exemple simple cicatrice résiduelle).

pT1 : tumeur limitée au testicule et à l'épididyme, sans invasion vasculaire ni lymphatique. La tumeur peut envahir l'albuginée, mais pas la vaginale.

pT2 : tumeur limitée au testicule et à l'épididyme, avec invasion vasculaire ou lymphatique, ou tumeur étendue à l'albuginée avec envahissement de la vaginale.

pT3 : tumeur envahissant le cordon spermatique, +/- sans invasion vasculaire ou lymphatique.

pT4 : tumeur envahissant le scrotum, avec ou sans invasion vasculaire ou lymphatique.

N - Ganglions régionaux

NX : ganglions régionaux non évaluables

N0 : pas d'adénopathie métastatique régionale

N1 : métastase ganglionnaire unique de moins de 2 cm de plus grande dimension, ou multiples ganglions métastatiques de moins de 2 cm de plus grande dimension.

N2 : métastase unique de 2 à 5 cm de plus grande dimension, ou multiples ganglions positifs dont un est entre 2 et 5 cm de plus grande dimension.

N3 : métastase de plus de 5 cm de plus grande dimension.

M - Métastases à distance

MX : métastases à distance non évaluables

M0 : pas de métastases à distance

M1 : métastases à distance

M1a - métastase ganglionnaire non régionale ou pulmonaire

M2b - métastase à distance autre que ganglionnaire non régionale et pulmonaire

S - Marqueurs tumoraux sériques

Sx : marqueurs non évalués

S0 : marqueurs normaux

S1 : LDH $< 1,5$ N

S2 : LDH (1,5-10N), ou β-hCG (5000-50000), ou α-FP (1000-10000)

S3 : LDH > 10N, β-hCG > 50000, α-FP > 10000

Diagnostic différentiel:

- Epidydimite et orchi-épidydimite
- Torsion du cordon spermatique vue tardivement
- Tumeur bénigne testiculaire (très rare)

Mais dans tous les cas, un doute diagnostique impose une exploration chirurgicale par voie inguinale!

TUMEURS DU TESTICULE : traitement

Suspicion diagnostique → bilan paraclinique en urgence, marqueurs et **consultation CECOS pour conservation du sperme (médico-légal++++) avant et après l'opération (avant les traitements complémentaires)**

↓

Orchidectomie par voie inguinale :

- **Avec clampage 1er du cordon**
- **Prélèvement de sang veineux du cordon pour dosage des marqueurs tumoraux** (*si le sang veineux en contient et que l'anatomopathologie répond séminome, il s'agit forcément d'une tumeur mixte d'où nécessité de recouper le bloc et de ré-examiner les lames)*
- **Ablation d'une longueur maximale de cordon**
- **± examen extemporané si doute (mais fiabilité limitée)**
- **± mise en place d'une prothèse à visée esthétique si le patient le souhaite (CI=suspicion d'infection)**

→ **Anatomopathologie définitive de la totalité de la pièce opératoire (tumeurs mixtes ++)**

↓

Type histologique
Classification TNM

↓

Dosage des marqueurs à J_{15} post-op :
β-HCG doivent chuter de 1/2 tous les 3 jours, α-FP doit chuter de 1/2 toutes les semaines. On complète le bilan paraclinique (TDM, RXT, ...)

↓

La non normalisation des marqueurs ou leur décroissance trop lente est appelée « stade métastatique biologique »

L'attitude thérapeutique dépend ensuite de l'anatomopathologie, de la classification TNM et du bilan d'extension (dont les marqueurs post-opératoire) :

SEMINOME :

- N0 et M0 → Radiothérapie 25 Gy sur la branche iliaque homo-latérales et les aires lombo-aortiques
- N1 ou N2 et M0 → idem + surdosage 5-10 Gy des aires ganglionnaires suspectes au scanner
- N3 ou M1 → chimiothérapie (Bléomycine, Etoposide et Cisplatine, 3 ou 4 cures) puis bilan de réévaluation ± chirurgie voire radio-chimiothérapie sur les masses restantes

TUMEUR NON SEMINOMATEUSE :

- N0 et M0 : l'attitude dépend des facteurs pronostics et des habitudes de chacun :
  - Chimiothérapie (2 cures)
  - Curage rétro-péritonéal unilatéral ± extemporané pour bilatéralisation (complication à connaître=l'anéjaculation) ; si les ganglions sont envahis → chimiothérapie
- Surveillance simple si tous les facteurs de bon pronostic sont réunis
- N+ ou M+ : chimiothérapie puis 1 mois après la dernière cure bilan de réévaluation → ± chirurgie et/ou re-chimiothérapie.

Dans tous les cas : PENSER A : ++++

Surveillance :

Clinique, imagerie (TDM thoraco-abdomino-pelvien), Biologie (marqueurs +++)
Spermogramme (3 mois après la fin du traitement).
Les récidives surviennent généralement dans les 2 ans +++. Penser aux **récidives contro-latérales** :

- **prévenir le patient**, lui enseigner **l'auto-palpation**, pratiquer dans la **surveillance du cancer un examen clinique** systématique du testicule restant, une surveillance **échographique**.

Recherche des complications de la radiothérapie et/ou la chimiothérapie